ZUM AKTUELLEN RESISTENZVERHALTEN HARNTRAKT–PATHOGENER KEIME AUS DEM AMBULANTEN KRANKEN–GUT DER UROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BONN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HILDEGARD ANT
aus Andernach

Bonn 1976

ZUM AKTUELLEN RESISTENZVERHALTEN HARNTRAKT–PATHOGENER KEIME AUS DEM AMBULANTEN KRANKEN–GUT DER UROLOGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK BONN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HILDEGARD ANT
aus Andernach

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. P. Brühl

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Brandis

Aus der Urologischen Universitätsklinik Bonn

Direktor: Professor Dr. W. Vahlensieck

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523714_0046

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung - Die Pyelonephritis

1. Definition
2. Häufigkeit
3. Entstehung und Verlauf
4. Diagnostik
5. Therapie
6. Probleme der Pyelonephritistherapie

II. Aufgabenstellung

III. Untersuchungsgut

IV. Untersuchungsgang

1. Uringewinnung

A. Mittelstrahlurin
B. Katheterurin
C. Beim Säugling
D. Blasenpunktionsurin
E. Allgemeine Richtlinien

2. Quantitativer Erregernachweis - Infektdiagnose

A. Seine Entwicklung
B. Durchführung der quantitativen Keimbestimmung
C. Vorteile der Objektträgerkultur
D. Kritik

3. Qualitativer Erregernachweis- Keimidentifizierung

4. Antibiogramm

A. Verfahren zur Resistenzbestimmung

B. Handhabung

V. Ergebnisse

1. Keimverteilung

2. Resistenzsituation der Urinkeime 1971 - 1973

A. Escherichia Coli

B. Enterobakter aerogenes

C. Proteus

D. Enterokokken

E. Streptokokken

F. Pseudomonas aeruginosa

3. Bewertung der getesteten Chemotherapeutika

A. Gentamycin

B. Nalidixinsäure

C. Carbenicillin

D. Nitrofurantoin

E. Ampicillin und Cephalotin

F. Chloramphenicol

G. Tetracyclin

VI. Diskussion - Vergleich mit der aktuellen Literatur

1. Keimverteilung

2. Resistenzentwicklung

3. Weitere Chemotherapeutika

VII. Anhang

VIII. Zusammenfassung

IX. Literaturverzeichnis

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Pyelonephritis, die am häufigsten mit Antibiotika behandelte Erkrankung in der Urologie.

1. DEFINITION

Harnwegsinfektionen zählen nach den Entzündungen der Atemwege zu den häufigsten bakteriell bedingten entzündlichen Erkrankungen. (HUBMANN, 1966; FROHMÜLLER, 1968; GAYER u. Mitarb., 1969; HAAS, 1970; BRÜHL u. Mitarb., 1971; BIECHTELER u. Mitarb., 1972)

Es handelt sich dabei um Infektionen der oberen Harnwege einschließlich des pyelorenalen Grenzgebietes sowie der unteren Harnwege mit der Blase und der Harnröhre. Unter diesen Harnwegsinfektionen ist die Pyelonephritis von vorrangiger Bedeutung. (BRÜHL, 1974)

Sie stellt eine unspezifische, herdförmige, bakteriell destruktive Entzündung des Nierenparenchyms dar (SIMON, 1973; BERNING, 1972) und kommt als akute oder chronische Verlaufsform vor. Rezidiviert eine Pyelonephritis mehr als einmal oder dauert die Krankheit länger als 3 Monate, so ist man berechtigt von einer chronischen Pyelonephritis zu sprechen. (DEHME, 1967) Chronische Verlaufsformen überwiegen mit 80 %.

2. HÄUFIGKEIT

Die Pyelonephritis ist die häufigste Nierenerkrankung. MELCHIOR (1973) bezeichnet sie als Volkskrankheit. Nach FUCHS (1965) ist bei 5 - 7 % des Bevölkerungsdurchschnitts mit einer klinisch manifesten, aktiven Pyelonephritis zu rechnen. 1960 waren in der CSSR zwei Drittel aller entzündlichen Infektionen der Harnwege Pyelonephritiden. (PRAT, 1967) In der BRD sterben

jährlich etwa 1500 Patienten an einer im Verlauf einer chron. Pyelonephritis entwickelten Urämie. (BIECHTELER u. Mitarb., 1972) Im autoptischen Material macht sie je nach Sektionsgut 1 - 20 % aus. (ZOLLINGER, 1971; GAYER, 1968; THÖHLEN, 1969) Bei einem Drittel der autoptisch diagnostizierten Pyelonephritiden stellt sie die Todesursache dar. (ZOLLINGER, 1966) Während die Morbidität bei Pyelonephritis deutlich zunimmt, wird sie nur in etwa 1/5 der Krankheitsfälle in vitam (HUBMANN, 1966) diagnostiziert, weil 75 % der Patienten mit Bakteriurie keine Beschwerden angeben.

3. ENTSTEHUNG UND VERLAUF

Erreger einer Pyelonephritis sind vor allem gramnegative Bakterien. Drei Infektionswege kommen in Frage. (MÜLLER u. Mitarb., 1964; FROHMÜLLER, 1968; RITZERFELD, 1972)

A. Die aszendierende kanalikuläre Ausbreitung.

Prädisponierende Faktoren sind dabei Störungen des peristaltischen Harntransports und der Blasenentleerung sowie der vesikourethrale Reflux.

B. Die hämatogene Streuung.

Sie hat eine besondere Bedeutung im Säuglingsalter. Bei Kleinkindern tritt sie häufig nach Pyodermien auf. (DEHME, 1967)

C. Die lymphogene Aussaat.

Sie ist von untergeordneter Bedeutung. Prädisponierender Faktor kann eine Obstipation sein.

Man unterscheidet zwischen einer primären nicht obstruktiven und einer sekundären obstruktiven Pyelonephritis. (BRACHMANN, 1972) Nach HUBMANN (1966) entstehen 40 - 60 % der Pyelonephritiden auf dem Boden einer Harnabflußstörung. ZOLLINGER (1966) spricht von 55,8 %, BRÜHL (1974) von 80 %. Disponierende

Faktoren einer nicht obstruktiven Pyelonephritis sind: Vorschädigung des Nierengewebes, Senkung der allgemeinen Resistenz und Stoffwechselkrisen (Diabetis mellitus, Schwangerschaft), insbesondere Verschiebungen im Mineralhaushalt. (GLOOR, 1966; OEHME, 1967; PRAT, 1973) Auch ärztliche Maßnahmen, wie Katheterisierung, Zystoskopie und urochirurgische Eingriffe führen nicht selten zu einer Infektion, so daß von urologischem Hospitalismus die Rede ist. (BRÜHL, 1971; RITZERFELD, 1973)
Die Stadien der unbehandelten Pyelonephritis reichen von der Pyurie des Kindesalters über die zystischen Beschwerden des jungen Mädchens, die Deflorationspyelitis und die Schwangerschaftspyelonephritis bis zur rezidivierenden Pyelonephritis mit renaler Hypertonie, Retension harnpflichtiger Substanzen und Exitus in Urämie durch pyelonephritische Schrumpfniere. (OEHME, 1967; GAYER, 1968; BERNING, 1972)

4. DIAGNOSTIK

Die Dramatik dieses Verlaufs zeigt die Notwendigkeit einer rechtzeitigen exakten Diagnostik. Diese wird dadurch erschwert, daß die Pyelonephritis oft äußerst symptomarm bzw. unter Symptomen verläuft, die nicht auf eine Nierenerkrankung hinweisen. (KASS, 1960; ZILLMER, 1965; GAYER, 1968; FUCHS, 1968; BRÜHL u. Mitarb., 1971) So stützt sich die Diagnostik zunächst auf den pathologischen Urinbefund, wobei Leukozyturie und Bakteriurie als Leitsymptome im Vordergrund stehen. Beide Symptome finden sich in 72 - 96 % der Fälle kombiniert. (HENZE, 1969) Tritt eine Bakteriurie isoliert auf, spricht man von einer asymptomatischen Bakteriurie, die als möglicher Vorläufer einer chronischen Pyelonephritis den klinischen Symptomen

um Wochen bis Monate vorausgeht. (HIRSCH, 1966; LAUBINGER, 1969; RINSCHE, 1972) Seit den Veröffentlichungen von KASS (1955; 1956) gewann der Nachweis einer Bakteriurie ständig an Bedeutung. (M. u. M. M. BREUNUNG, 1971) Es gibt keine unbehandelte Harnwegsinfektion ohne Bakteriurie. (STILLE u. Mitarb., 1973)

5. THERAPIE

Die Prognose einer Pyelonephritis hängt außer von der rechtzeitigen Diagnose von der prompten Einleitung einer gezielten Behandlung ab. Dazu gehört zunächst die Behebung des Grundleidens durch urochirurgische Korrektur von Anomalien der ableitenden Harnwege und Beseitigung von Abflußhindernissen. (GAYER, 1968; LENZNER, 1972; BRESSEL, 1973; PRAT, 1973) Erst danach verspricht eine medikamentöse Behandlung kurativen Erfolg. Es gilt der Grundsatz, daß jeder akute Harnweginfekt als akuter Schub einer chronischen Pyelonephritis behandelt werden muß. (GAYER, 1968) Zahlreiche Autoren (FROHMÜLLER, 1968; LAUBINGER, 1969; HILLEBRAND, 1973; RITZERFELD, 1973) postulieren eine anfängliche antibiotische Stoßtherapie, die über Monate und Jahre als Langzeittherapie weitergeführt werden kann.

6. PROBLEME DER PYELONEPHRITISTHERAPIE

Während der Therapie von Harnwegsinfektionen sollen regelmäßig bakteriologische Kontrollen durchgeführt werden, da mit Reinfektionen, Infektionswechsel, Sekundärresistenz und Erregerpersistenz zu rechnen ist. (MÜLLER u. Mitarb., 1964; BRÜHL, TUNN, 1967; OTT u. Mitarb., 1971; NAUMANN u. Mitarb., 1972; WERNER, 1972; SIMON, 1973; STILLE, SHAH, 1973; RICHMOND, 1974)

A. Resistenzentwicklung

Bei der Entstehung der genannten Resistenzerscheinungen spielen verschiedene Mechanismen eine Rolle. Einmal entstehen sekundärresistente Stämme unter dem Selektionsdruck eines Chemotherapeutikums bzw. durch Adaptationsvorgänge, zum anderen wurden chromosomale Vorgänge, wie Transduktion, Transformation und Konjugation nachgewiesen. (BRANDIS, 1965)
Besonders hervorgehoben sei hier die Übertragung der multiplen Arzneimittelresistenz durch R-Faktoren bzw. Resistenzplasmide, (LEBEK, 1969) die nach WATANABE (1968) ein episomales genetisches Element darstellen und nach Zellkontakt über eine Plasmabrücke von der Donor- auf die Akzeptorzelle übertragen werden. Die Bedeutung dieser sogenannten infektiösen Mehrfachresistenz unterstreichen die Untersuchungen LEBEKS (1969), wonach 95 % der resistenten Kolibakterien seines Einzugsgebietes R-Träger sind.

B. Hospitalismus

In diesem Zusammenhang soll auch auf das Problem der Hospitalinfektionen hingewiesen werden, das für urologische und nephrologische Stationen heute besonders aktuell ist. (GAYER u. Mitarb., 1969; NAUMANN u. Mitarb., 1972) Die Keimausscheidung im Urin von mehr als 100000/ml hat nicht nur als diagnostisches Kriterium der Pyelonephritis zu gelten, ihr muß auch als Infektionsquelle eine epidemiologische Bedeutung zukommen. (BRÜHL, 1971; WIESMANN, 1974)

C. Rezidivneigung

Nach allgemeiner Erfahrung erfolgen 80 % der Exazerbationen einer Pyelonephritis innerhalb des ersten Jahres nach der Infektion (OEHME, 1967). Wird eine Behandlung zu früh abgebrochen, kommt es in 50 - 90 % der Fälle zu einem Rezidiv. (BRÜHL, 1967; O'GRADY, BRUMFITT, 1968)

Entscheidende Voraussetzung für eine erfolgreiche antibakterielle Therapie der Pyelonephritis sind trotz bekannter Diskrepanz zwischen in vitro und in vivo Ergebnissen der qualitative und möglichst quantitative Nachweis pathogener Urinkeime sowie eine stets aktuelle Orientierung über Erreger- und Resistenzwandel. Von der rechtzeitigen, sinnvollen und exakten Durchführung derartiger Untersuchungen und deren Bewertung hängen Verlauf und Prognose einer bakteriellen Infektion, oft sogar Leben und Tod eines Patienten entscheidend ab. (ORTEL, 1972)

II. AUFGABENSTELLUNG

Die bakterielle Infektion der Harnwege nimmt unter den urologischen Krankheitsbildern den breitesten Raum ein. Es ist daher angebracht, die aktuelle Resistenzsituation von pathogenen Harnkeimen gegenüber häufig und längere Zeit in der Therapie verwendeten Antibiotika und Chemotherapeutika von Zeit zu Zeit zu überprüfen und mit den Ergebnissen früherer Resistenzbestimmungen zu vergleichen. Nur so ist es möglich, die Entwicklung, die die Empfindlichkeit von Krankheitserregern nimmt, zu verfolgen und eventuell Aussagen darüber zu machen, ob mit

1. einer Resistenzzunahme,
2. einem Resistenzwandel oder
3. einem Stillstand in der Resistenzentwicklung zu rechnen ist.

Zu diesem Zweck sollten von 1971 bis 1973 und 1975 (s. Anhang) erstellte Antibiogramme von bei Urinuntersuchungen gefundenen Bakterien unter besonderer Berücksichtigung folgender Gesichtspunkte ausgewertet werden:

1. Keimzahl zur Absicherung der Infektdiagnose,
2. Erregeridentifizierung und ihre Bedeutung für das Krankheitsgeschehen,
3. Resistenzlage der nachgewiesenen Mikroorganismen als Grundlage einer gezielten Therapie.

Die Ergebnisse der Berichtszeit sollten mit denen der aktuellen Literatur und früherer Arbeiten verglichen werden.

III. UNTERSUCHUNGSGUT

Ausgewertet wurden 2710 Antibiogramme von ambulanten Patienten der Urologischen Universitätsklinik Bonn der Jahre 1971 (1436), 1972 (392), 1973 (347) und 1975 (535) (s. Anhang).

Dabei wurden 1971 alle Urinproben mit Verdacht auf einen Harnwegsinfekt bakteriologisch untersucht, während nach der Einführung der Objektträgerkultur (Uricult^{R}) am 1. 1. 1972 nur noch Urine mit Keimzahlen von mindestens 10^5/ml entsprechend einer signifikanten Bakteriurie zur weiteren Untersuchung an das Institut für Hygiene und Mikrobiologie gelangten, sofern nicht in Einzelfällen der wiederholte Nachweis von 10^4 bis 10^5 Keimen/ml Urin bei unbehandelten Patienten den dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer Harnwegsinfektion aufkommen ließ.

Es wurde regelmäßig die Empfindlichkeit gegenüber 8 bis 10 Wirkstoffen getestet. (Nitrofurantoin, Nalidixinsäure, Chloramphenicol, Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin, Gentamycin, Tetracyclin).

IV. UNTERSUCHUNGSGANG

Im Untersuchungsgang von Urinproben hat sich in den letzten Jahren ein entscheidender Wandel vollzogen, der uns dem Ziel eines "lückenlosen Systems" (BREITFELLNER, 1972) exakter Gewinnung, Überstellung und Verarbeitung von Harnproben einen Schritt näher bringt.

1. URINGEWINNUNG

Die Güte der Harngewinnung, d.h. die Vermeidung von Verunreinigungen ist entscheidend für die Aussagekraft der mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchung. (FROHMÜLLER, 1968; LODENKÄMPER, 1969; BRÜHL, 1970; DIMMLING, 1970; BREITFELLNER, 1972; BRESSEL, 1973; RITZERFELD, 1973) Hier sei erwähnt, daß Urin für die meisten harnpathogenen Keime als Nährmedium angesehen werden muß. (BRÜHL, STEINMETZ, 1964; FROHMÜLLER, 1968; M. u. M. M. BREUNUNG, 1971; BREITFELLNER, 1972) Hinzu kommt die fast unvermeidliche Kontamination mit Haut und Schleimhautkeimen bei der Harnabnahme, so daß auch bei sauberster Uringewinnung stets kontaminierte Keime in Rechnung zu stellen sind. (BRÜHL u. Mitarb., 1969) Der Harn kann als Mittelstrahl-, Katheter-, Blasenpunktions- und als Harnleiter- oder Nierenbeckenurin gewonnen werden. (BRESSEL, 1973)

A. Mittelstrahlurin

An der Urologischen Universitätsklinik Bonn kommt bei Männern nur der Mittelstrahlurin in Frage. Diese relativ einfache und für den Patienten angenehme Methode ist für die bakteriologische Untersuchung durchaus ausreichend. (NAUMANN u. Mitarb., 1970; TRUSS, 1970) Die aus der Mitte des spontanen Harnstrahls

entnommene Urinprobe führt trotz stärkerer Verunreinigung (WICHMANN u. Mitarb., 1968) in dem für die Diagnostik bedeutsamen Keimbereich zu gleichen Ergebnissen wie Katheterurine. (BRÜHL, 1970; LÖW u. Mitarb., 1972; SEELIGER, DÖLL, 1972) Den Kritikern der Mittelstrahluringewinnung hält LODENKÄMPER (1969) entgegen, daß durch das Auffangen des Mittelstrahlurins Verunreinigungen mit der Urethral-Flora zuverlässig vermieden werden können: "Der Urinstrahl stellt nämlich bei anatomisch normaler Harnröhre physikalisch eine laminare Strömung dar, die in parallelen Schichten verläuft, von denen die äußere, randständige sich nicht bewegt. Der anfängliche Harnstrahl entfernt also zuverlässig alle im Lumen der Urethra befindlichen Keime, während auf der Schleimhaut angesiedelte Keime durch den Mittelstrahlurin nicht mitgerissen werden können".

B. Katheterurin

Frauen, bei denen ein einwandfreier Mittelstrahlurin nicht zu gewinnen ist, (FROHMÜLLER, 1968; ALBRECHT, 1974; RUTISHAUSER, 1974) und psychische Hemmungen eine Spontanmiktion verhindern (BRÜHL, 1970) katheterisiert man. Dadurch werden zugleich falsch positive Leukozytenbefunde durch Verunreinigung mit Vaginalsekret vermieden. (BRÜHL, WEISSBACH, 1973) Zur Verwendung kommen steril verpackte Einmal-Katheter aus PVC (Fa. Tiemann oder Mercier) mit möglichst geringem Durchmesser (12 - 14 Ch) (BRESSEL, 1973; MARBERGER, 1974; SOMMERKAMP, 1974; LUTZEYER, 1974) und sterile Gleitmittel. Daß eine Katheterisierung unter streng aseptischen Kautelen durchzuführen ist, scheint selbstverständlich. Es wäre unverantwortlich, zum Nachweis eines Harnweginfektes einen Eingriff zu wählen, bei dem eine Infektion durch Keimaszension via Schleimhautverletzung gesetzt

werden könnte. (FROHMÜLLER, 1968; BRÜHL, 1970; BACHMANN, 1972) "Der Katheter taugt" deshalb, wie WILDBOLZ sagt, "nicht mehr als der, der ihn braucht".

Trotz der Tatsache, daß sich gesunde Harnwege nicht ohne weiteres infizieren lassen, zeigen die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren relativ hohe Infektionsraten nach Katheterismus. So spricht LAUBINGER (1969) von einem iatrogenen Harnweginfekt bei 4 % der lege artis durchgeführten Katheterisierungen, MARBERGER (1974) von 0,5 bis 2 % bei harntraktgesunden Frauen, PRAT (1966) von 25 %, KLEEMANN (1971) von einer Keimverschleppung von der Urethra in die Harnblase in 3 bis 6 % der Fälle und BRÜHL von Infekten bei 1 bis 25 % nach Einmalkatheterisierung. HIRSCH und DECKER (1973) fanden bei 28,5 % der präoperativ katheterisierten Frauen eine Harnwegsinfektion.

C. Uringewinnung beim Säugling

Die Uringewinnung erfolgt beim Säugling mit Hilfe steriler Plastikklebebeutel (SIMON, STILLE, 1970; Coloplast) oder einem vor die äußeren Genitale geklebten Erlemeyer Kolben. (BRÜHL, 1970; BRESSEL, 1971)

D. Blasenpunktionsurin

Die besonders von Bakteriologen (HITZENBERGER, PICHLER, SPITZY, 1971; BERCHTHOLD, 1972; NAUMANN, HUBMANN, 1972; WERNER, 1972) propagierte suprapubische diagnostische Blasenpunktion ist die optimal saubere Methode der Uringewinnung. (BRÜHL u. Mitarb., 1969; SEELIGER, DÖLL, 1972; HIRSCH, DECKER, 1973) Im Blasenpunktionsurin ist eine Keimzählung nicht notwendig. Lassen sich Bakterien nachweisen, (NAUMANN, 1972) mehr als 10/ml nach RITZERFELD (1973), so liegt immer ein Harnweginfekt vor. (BRESSEL, 1973)

Trotz dieser Vorteile ist die Blasenpunktion noch keine Routinemethode für die Praxis. Sie ist indiziert, wenn keine ausreichende Verweildauer des Urins in der Blase gewährleistet ist, was Voraussetzung für eine Vermehrung von Keimen aus der Niere und das Auftreten einer signifikanten Keimzahl im Mittelstrahlurin ist, oder wenn die vorher erwähnten Methoden wiederholt eine fragliche Bakteriurie ergeben.

E. Allgemeine Richtlinien

Die Voraussetzung für die Gewinnung einer brauchbaren Urinprobe sind im folgenden zusammengefaßt. (LINZENMEIER, 1963; BRÜHL, 1970; BRACHMANN, 1972; ADAM, 1972; RITZERFELD, 1973)

a. Gewinnung des Urins durch Arzt oder sachkundig belehrtes Personal.
b. Gründliche Reinigung der Urethralmündung. Desinfektionsmittelreste dürfen selbstverständlich nicht in das Untersuchungsmaterial gelangen.
c. Verwendung steriler Auffanggefäße.

2. QUANTITATIVER ERREGERNACHWEIS - INFEKTDIAGNOSE

A. Die Entwicklung der quantitativen Keimdiagnostik

Die schon 1904 von KRAUS erwähnte und 1921 von KLEINSCHMIDT bei Kindern durchgeführte quantitative bakteriologische Urinanalyse erlangte durch die Arbeiten von KASS (1955, 1956) und SANFORD (1956) die ihr zukommende Bedeutung für die Diagnostik von Harnweginfekten. (MÜLLER u. Mitarb., 1964; ZILLMER, 1965; M. u. M. M. BREUNUNG, 1971) Es ist das Verdienst von KASS, die Keimzahl des Urins als wichtiges Kriterium für das Vorliegen einer echten Bakteriurie in die Diagnostik eingeführt und als Signifikanzgrenze eine Keimzahl

von 10^5/ml Midstream-Urin festgelegt zu haben. (HENZE, 1969; BIECHTELER und HAAS, 1970) Mehr als 10^5 Keime pro ml Urin sprechen nach ROTTER u. Mitarb. (1971) für eine Infektion in 96 %, nach RITZERFELD (1971) in 90 % der Fälle.
Die häufigen irreparablen Spätfolgen einer unbehandelten Pyelonephritis, wie Niereninsuffizienz, Hypertonie oder Urämie, unterstreichen die Wichtigkeit einer schnellen und exakten Diagnostik. (BIECHTELER und HAAS, 1970; FUCHS und GUTENSOHN, 1971) Zahlreiche Methoden zur diagnostischen bakteriologischen Keimzahlbestimmung waren bisher in ihrer Durchführung und ihren Ergebnissen unbefriedigend.

Das klassische Koch' sche Gußplattenverfahren (Pour-Plate Technic) (SCHAAL u. Mitarb., 1971), Membranfilter- und Kreuzstrichtechnik (BRÜHL, STEINMETZ, 1964; BRÜHL u. Mitarb., 1969; BIECHTELER, HAAS, 1970; ROTTER u. Mitarb., 1971) sind in Bezug auf Arbeit und Material zu aufwendig. (SEELIGER, DÖLL, 1972; RITZERFELD, 1973) Bakterioskopische Methoden mit gefärbtem oder ungefärbtem Harn bzw. Sediment führten durch mangelhafte Normierung zu einer hohen Quote falscher Ergebnisse. Die Forderung nach leichter zu handhabenden Screening-Tests führte zu chemischen Indikatorverfahren, die auf dem Nachweis von fermentativen Leistungen der Bakterien beruhen. (Nitratreduktion-Griessche Probe, Katalasenachweis, Triphenyltetrazoniumreduktion - TTC-Test). Die hohe Zahl von falsch negativen Ergebnissen spricht gegen ihre alleinige Anwendung. (DEPTALLA u. Mitarb., 1967; ADAMS, 1972; HIRSCH, BECKER, 1973)

Ein wirklicher Fortschritt in der quantitativen Keimdiagnostik ist in dem von COHEN und KASS bzw. unabhängig davon von BUTTMANN und NAYLOR (1967) nach einer Idee von MACKEY und SCANDYS (dip inoculum transport medium) entwickelten Eintauchverfahren zu sehen. Dieses vereinfachte, in Praxis und Klinik anwendbare Kulturverfahren ist u. a. als Uricult^R

(Dipslide^{R}, Dipinoc^{R}, Urifect^{R}, etc.) im Handel.

B. Durchführung der quantitativen Keimbestimmung

An der Bonner Urologischen Universitätsklinik wird die Objektträgerkultur seit 1972 routinemäßig zur quantitativen Keimdiagnostik verwandt. Es handelt sich um einen Objektträger, der auf der einen Seite mit CLED-Agar (Allgemeinnährboden-Cystein-Lactose-Electrolyte-Deficient-Medium) auf der anderen mit Mac Conkey-Agar (Selektivnährboden für gramnegative, harnwegspathogene Erreger mit Schwärmhemmung für Proteus) beschichtet und in einem Plastikröhrchen steril verpackt ist.
Bei Gebrauch wird der am Deckel befestigte Objektträger in den frisch gewonnenen Urin eingetaucht bzw. mit Harn übergossen. Nach Abtupfen des Überschusses wird der Nährbodenträger in das Röhrchen zurückgestellt und im Brutschrank bei 35 bis 37° C 24 Std. inkubiert. Nach FUCHS u. Mitarb. (1971) führt eine Aufbewahrung bei Zimmertemperatur in 95,7 % der Fälle zu übereinstimmenden Ergebnissen (außer bei langsam wachsenden Enterokokken). Bei eindeutiger Bakteriurie kann das Ergebnis schon nach 16 bis 24 Std. abgelesen werden. Dazu vergleicht man die Koloniendichte auf dem Objektträger mit standardisierten Musterbildern mit Werten zwischen 10^3 und 10^7 Keimen/ml. Fand keine Bewachsung statt oder liegt eine Dichte von $< 10^4$/ml vor, entfällt die bakteriologische Harndiagnostik mit unnötigem finanziellen, materiellen und personellen Aufwand. (KLINGENBERG, 1972) Ein Ergebnis zwischen 10^4/ml und 10^5/ml bedarf einer erneuten Kontrolle. Die Objektträger mit signifikanter Keimzahl gelangen zur bakteriologischen Untersuchung.

C. Vorteile der Objektträgerkultur

Nach zweijähriger Erfahrung mit der Objektträgerkultur treten die Vorteile klar hervor:

a. Gezielter und rationeller Einsatz der qualitativen bakteriologischen Diagnostik

Sterile Urine werden vom aufwendigen bakteriologischen Untersuchungsgang ausgeschlossen. Wie das Untersuchungsmaterial zeigt, wurden vor der Einführung von Uricult^{R} bei 80,6 % der ambulanten urologischen Patienten bakteriologische Urinuntersuchungen durchgeführt; davon waren 51 % steril. In den Jahren 1972 und 1973 fand sich bei nur 18,7 bzw. 12,7 % der gesamten Patienten eine signifikante Bakteriurie. Nur diese Objektträgerkulturen wurden zur Erregeridentifizierung und Resistenzbestimmung an ein bakteriologisches Laboratorium geschickt. Das entspricht einer Arbeitsersparnis von 72,1 bzw. 75,9 %.

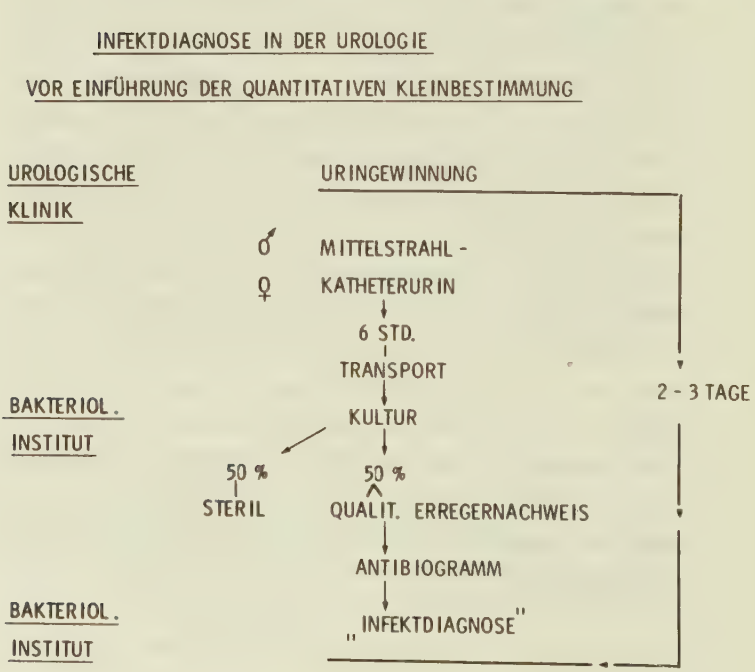

Abb. I a

AKTUELLE

INFEKTDIAGNOSE IN DER UROLOGIE

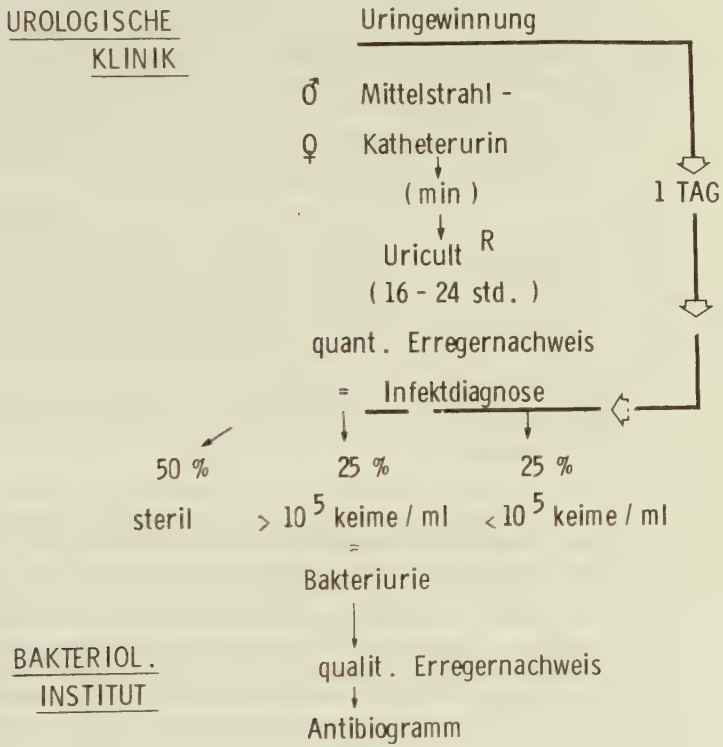

Abb. I b

b. Rückgang der Zahl der Patienten, bei denen eine Antibiotikagabe erfolgte

Mit der Einführung der quantitativen Keimbestimmung ging die Zahl der Patienten, bei denen eine signifikante Bakteriurie diagnostiziert wurde, um 44,8 bzw. 51,2 % zurück. Das heißt, mehr als 48 % der Fälle waren falsch auf Harnwegsinfekt behandelt worden mit den Folgen einer oft langdauernden Antibiotikatherapie. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen BIECHTELER, HAAS, (1970) und RINSCHE (1972). Dieser hebt besonders den ökonomischen Gesichtspunkt eines unnötigen Medikamentenaufwands hervor.

c. Zeitverkürzung bis zur Infektdiagnose (Abb. I a und b)

Während man vor der routinemäßigen Anwendung der Objektträgerkultur das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung abwarten mußte (2-3 Tage), kann jetzt schon nach 16 bis 24 Std. gesagt werden, ob ein Infekt vorliegt. (KLINGEBERG, 1972)

d. Ausschaltung eines Transportfehlers durch Kontaminationskeimvermehrung

Die Objektträgerkultur kann unmittelbar nach der Uringewinnung "bedside" oder in der Praxis angewandt werden. Nach der Bebrütung ist die Kultur fixiert und kann ohne die Gefahr einer Vermehrung von Kontaminationskeimen transportiert werden. Alle anderen Untersuchungsmethoden liefern nur bei baldiger Verarbeitung des Urins nach der Entnahme verwertbare Ergebnisse. Die noch tolerierten Zeiten schwanken zwischen 1/2 (WICHMANN, ASSMUS, 1968) und 6 Stunden. Bei längerer Lagerung der Harnproben bei Zimmertemperatur, was oft nicht zu umgehen war, vermehren sich gerade jene Kontaminationskeime, die auch als Erreger von Harnwegsinfekionen vorkommen. (BIECHTELER, HAAS, 1970) Damit wurden die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung, von denen die spätere Therapie abhing, fragwürdig. (SANFORD u. Mitarb., 1956; BRÜHL u. Mitarb., 1969; SEELIGER, DÖLL, 1972)

e. Breite Anwendung der Objektträgerkultur durch leichte Handhabung

Die quantitative Urindiagnostik ist damit in der Praxis und am Krankenbett möglich. Außer in der aktuellen Pyelonephritis-Diagnostik eignet sich die Objektträgerkultur auch gut

zum Bakteriurienachweis in der Schwangerenvorsorge (HIRSCH, DECKER, 1973), in der Pädiatrie und bei Diabetikern, ferner zur Kontrolle der Wirksamkeit während und nach Abschluß antibakterieller Behandlung (SCHMID, PLETSCHER, 1970) sowie zur Früherkennung eines Pyelonephritis-Rezidivs.
Bedauerlich ist, daß es zur Zeit noch nicht möglich ist, bei besonders gefährdeten Patientengruppen im Rahmen der Präventivmedizin (Kinder, Jugendliche, Schwangere, Diabetiker) quantitative bakteriologische Urinuntersuchungen in Form von Reihenuntersuchungen durchzuführen. (ALKEN, 1970; NAUMANN, WERBS, 1970)

f. Beurteilung in der Literatur

Neben den bisher erwähnten Vorteilen zeichnet sich die Objektträgerkultur nach den Untersuchungen zahlreicher Autoren gegenüber anderen Screening-Tests durch einfache Ablesbarkeit, sehr gute Empfindlichkeit - keine falsch negativen Ergebnisse - sowie durch differenzierte Aussagekraft aus. (KASS u. Mitarb., 1955; FUCHS, GUTENSOHN, 1965; GUTTMANN, NAYLOR, 1967; SCHNEEWEISS, GUDOWSKI, 1969; BIECHTELER, HAAS, 1970; SCHAAL u. Mitarb., 1971; ADAMS, 1972)

D. Kritik

Einwände gegen das Eintauchverfahren beziehen sich auf die angeblich erschwerte qualitativ bakteriologische Auswertbarkeit besonders bei Mischinfektionen. (SCHAAL u. Mitarb., 1971) Überdies wird bemängelt, daß bei Verwendung dieses Transportmediums eine Beurteilung entzündlicher Zellelemente im Urin nicht möglich sei. (NAUMANN, 1972)
Trotz der großen Bedeutung der quantitativen Keimdiagnostik sollte die Keimzahl nicht alleiniger Maßstab für die Entscheidung Infekt oder Kontamination sein. (ZAPP, JUNG, 1963; SEELIGER, DÖLL, 1972) So kann der empirisch gewonnene Grenzwert von 100000 Keimen/ml Streuungen aufweisen, die von Keimart, Urin-ph und Hemmstoffen im Urin abhängen. (BIECHTELER u. Mitarb., 1972)

Bei Kindern liegt die Signifikanz bei 10^3 Keimen/ml (RUPP, 1959). Ebenso kann sie bei chronisch rezidivierender Pyelonephritis, bei Prostatitis, Infekten der Harnröhre, bei Antibiotikagabe (FUCHS, GUTENSOHN, 1971) oder zu geringer Verweildauer in der Blase erniedrigt sein. (METZ, 1963; ZAPP, JUNG, 1963; ROTTER u. Mitarb., 1966; BRÜHL u. Mitarb., 1967; RITZERFELD, 1973) In solchen Fällen muß die Diagnostik durch die klinischen Symptome bzw. eine Leukozyturie erhärtet werden.

Nachdem sich auf der Objektträgerkultur eine signifikante Bakteriurie gezeigt hat, werden die bewachsenen Objektträger zur bakteriologischen Untersuchung an das zuständige Labor gesandt. Wie erwähnt, spielt die Transportdauer bei der Verwendung solcher Objektträger keine Rolle für die Auswertbarkeit der Befunde. Der bakteriologische Untersuchungsgang hat durch die Einführung dieser Verfahren keine Änderung erfahren. Jedoch hat sich der Arbeitsaufwand durch den Wegfall der sterilen Urine erheblich vermindert. (KRASEMANN, 1974)

3. QUALITATIVER ERREGERNACHWEIS- KEIMIDENTIFIZIERUNG

Die Laboratoriumsdiagnose der Harnwegsinfektion beruht in erster Linie auf der Erregeridentifizierung (Varia), die im Zusammenhang mit der Keimzählung und dem Antibiogramm als Ausgangspunkt für die therapeutischen Überlegungen dient. (KIENITZ, 1970; BISCHOFF, 1971; NAUMANN, HUBMANN, 1972)
Zunächst werden Reinkulturen auf Blutagar und Endoagar gezüchtet. Dazu impft man von den Objektträgern einzelne Kolonien ab und streicht sie auf dem Standardnährboden aus. Nach 12 bis 24 Stunden Bebrütung bei 37° C ist eine Identifizierung der gewachsenen Kolonien nach morphologischen Gesichtspunkten möglich.

Auf den Standardmedien nicht differenzierbare Mikroorganismen, wie die Enterobakteriaceen werden auf der Grundlage ihrer biochemischen Leistungen in der sogenannten "Bunten Reihe" charak-

terisiert. Diese basiert auf der Spaltung von Dextrose, Laktose, Malonat, Inosit und Harnstoff, der Bildung von Indol und H_2S, der Zitratverwertung, Gelatineverflüssigung, der Methylrot- und Voges-Proskauer-Reaktion zum Nachweis von Acetyl-Methyl-Karbinol. (STRAUBE, BRÜHL, 1967; OTTE, 1967; SEELIGER, DÖLL, 1972; ROHDE, 1973)

Die aufwendige Differentialdiagnostik zwischen den einzelnen Keimarten ist deshalb von großer praktischer Bedeutung, weil den verschiedenen Bakterienarten unterschiedliche klinische Bedeutung zukommt, die nicht zuletzt in einer unterschiedlichen Resistenzlage zum Ausdruck kommt. (WELSCH, 1960; JONES, BROCKLEHURST, 1972; HALLMANN, BURKHARDT, 1974)

4. ANTIBIOGRAMM - RESISTENZBESTIMMUNG

Nach der Keimidentifizierung wird routinemäßig die Empfindlichkeit der pathogenen Mikroorganismen gegen eine Auswahl von Antibiotika getestet und in einem Antibiogramm festgehalten.

A. Verfahren zur Resistenzbestimmung

Grundsätzlich unterscheidet man den Reihenverdünnungstest, bei dem man die Antibiotika in abgestufter Menge quantitativ abgemessenen Nährböden hinzufügt, von dem Diffusionstest, bei dem man die Antibiotika in den mit dem Erreger beimpften Nährboden hineindiffundieren läßt und dadurch bakterienfreie Hemmhöfe erzielt. (OTTE, 1967)

Die Verdünnungsmethode ist sehr exakt und liefert genaue quantitative Werte über die Hemmdosis eines Erregers. (LEBEK, 1970) Sie ist jedoch zeitraubend und kostspielig. (SCHMID, 1966; DIMMLING, 1971) So wird bei der routinemäßigen bakteriologischen Resistenzbestimmung der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen Agardiffusionsmethode der Vorzug gegeben. (LINZENMEIER, 1963)

B. Handhabung

Am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universitätskliniken Bonn verwendet man zur Empfindlichkeitstestung von Keimen aus dem Urogenitaltrakt ein sternför-

miges Papierblättchen, dessen Zacken mit folgenden Präparaten in bestimmter Konzentration getränkt sind: Nitrofurantoin, Nalidixinsäure, Chloramphenicol, Ampicillin, Carbenicillin, Cephalotin, Gentamycin, Tetracyclin.

Diese Prüfsubstanzen sind nach gemeinsamer Arbeit des Resistenzausschusses der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie und des Fachnormen-Ausschusses Medizin, Arbeitsausschuß chemotherapeutische Untersuchungsmethoden ausgewählt worden. (NAUMANN, HUBMANN, 1969; ZANGER, 1971; LINZENMEIER, 1972). Da bei Harnwegsinfektionen vor allem gramnegative Bakterien und Enterokokken vorliegen, fehlen in dieser Auswahl Substanzen mit vorwiegender Wirkung auf grampositive Keime, wie die klassischen Penicilline. (MAI, NAUMANN, 1969) Bei Wirkstoffen mit bekannter Kreuzresistenz genügt es, einen stellvertretend zu testen. Die Wirkstoffkonzentration im Blättchen muß der Tatsache Rechnung tragen, daß der Urinspiegel vieler antibakteriell wirksamer Substanzen höher ist als der Serumspiegel. Daher sind bei der Testung von Urogenital-Erregern höhere Konzentrationen sinnvoll. (SCHMID, 1966; LEBEK, 1970) Hierbei sei erwähnt, daß es trotz zahlreicher Bemühungen der Weltgesundheitsorganisation nicht gelungen ist, Resistenzbestimmungen zu standardisieren und damit vergleichbar zu machen. (PETER, 1960; GAYER u. Mitarb., 1969; ZANGER, 1971; LINZENMEIER, 1972)

Da die Präparate zur Testung manuell aufgebracht werden, muß mit Konzentrationsschwankungen gerechnet werden. Es wäre daher die Verwendung von konfektionierten Blättchen bzw. von Spenderautomaten (Fa. BBL) in Betracht zu ziehen. (LEBEK, 1970)
Die vorbereiteten Blättchen werden auf die mit Reinkulturen bewachsenen Blutagarplatten aufgebracht und 24 Stunden bei 37° C inkubiert. (ZECHNER, 1970; SEELIGER, DÖLL, 1971) Werden auf Wunsch des behandelnden Arztes auch Sulfonamid-Kombinationspräparate (Nicene, Bactrim) getestet, so muß ein inhibitorfreier Nährboden, z.B. DST-Agar gewählt werden, da Blutagar gegen Sulfonamide antagonistisch wirkende Substanzen enthält. Nach 24 Stunden haben sich um die Präparate, gegen die keine Resistenz vorliegt, mehr oder weniger deutliche Hemmhöfe gebildet.

C. Auswertung der Antibiogramme

Ein Erreger wird als empfindlich bezeichnet, wenn ein gut abgegrenzter Hemmhof zu erkennen ist. Eine Abstufung in Empfindlichkeitsgrade nach Größe des Hemmhofs muß abgelehnt werden. (DIMMLING, 1971; ZANGER, 1971)

Der Hemmhofdurchmesser ist nachweislich kein Kriterium für die Wirksamkeit eines Chemotherapeutikums, (LINZENMEIER, 1963; OTTE, 1967) sondern lediglich ein Maß für seine Diffusionsgeschwindigkeit. Eine Differenzierung, die über die Einteilung in "empfindliche", "mäßig empfindliche" und "resistente" Stämme, entsprechend den Empfehlungen der FDA, hinausgeht, ist nicht sinnvoll.

Nach dem Prüfungsergebnis werden dem behandelnden Arzt aus der Fülle der antibakteriell wirksamen Präparate jene empfohlen, die in vitro das Wachstum der Krankheitserreger zu hemmen vermögen. (ZANGER, 1971) Bei der Beurteilung von Antibiogrammen muß man sich der Tatsache bewußt sein, daß es trotz guter Methodik und Vermeidung möglichst aller Fehlerquellen zu Diskrepanzen zwischen Testergebnis und klinischem Erfolg der Chemotherapie kommen kann. Hierbei spielen Faktoren eine Rolle, die außerhalb der in vitro getesteten einfachen Beziehung Erreger - Chemotherapeutikum liegen. (ROHWEDDER u. Mitarb., 1967) Dazu gehören:

a. Die Abwehrlage des Patienten - körpereigene humorale und zelluläre Abwehr,

b. die Neigung zu rascher Resistenzentwicklung (OTTE, 1967; HUSSELS, 1971),

c. die Pharmakokinetik der verabreichten Substanz - Resorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung (RITZERFELD, 1973),

d. die Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie:

   - spezifische Toxizität - Einschränkung der Nierenfunktion,

- unspezifische Nebenwirkungen - neuro- und ototoxische Schäden, Auswirkungen auf das blutbildende Mark. (LINZENMEIER, 1963; SCHMID, 1966; STRAUBE, BRÜHL, 1967; BISCHOFF, 1971; NAUMANN, HUBMANN, 1972)

V. ERGEBNISSE

In den Jahren 1971 bis 1973 registrierte die Urologische Universitätsklinik Bonn 6607 ambulante Patienten (TAB. I). In 2175 Fällen gelangten Urinproben bzw. Objektträgerkulturen zur bakteriologischen Untersuchung. Aus den Einsendungen wurden 1496 Stämme isoliert. Über ihre Verteilung auf die verschiedenen Keimspezies und ihre Resistenzlage wird nachfolgend berichtet mit dem Ziel, die augenblickliche Resistenzsituation der Stämme an Hand eigener Ergebnisse darzulegen.

1. KEIMVERTEILUNG - BAKTERIELLE ERREGER VON HARNWEGSINFEKTIONEN

Bei 30 - 40 % der Proben mit positivem Keimbefund lagen Mischinfektionen vor.

Tab. II gibt die Verteilung der aus dem Einsendungsmaterial isolierten Urinkeime auf die einzelnen Spezies wieder.

Es zeigt sich, daß unter den Mikroorganismen, die für das pathogene Geschehen bei Harnwegsinfektionen verantwortlich sind, Enterobacteriaceae wie Escherichtia coli, Enterobacter und Proteus an erster Stelle stehen. E. coli macht über ein Drittel der isolierten Stämme aus und behauptet diesen Anteil relativ konstant im Untersuchungszeitraum. Der prozentuale Anteil der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe hat in den Jahren 1972 und 1973 gegenüber 1971 von 8,3 % auf 21,9 % bzw. 23,4 % zugenommen, wobei sich die Anzahl der Stämme um etwa 30 % erhöht hat. Damit übertrifft dieser Keim an Häufigkeit sogar Proteus. Auffallend ist, daß Proteus und Pseudomonas, die auf Grund ihrer Widerstandskraft gegen antibakteriell wirksame Substanzen als Problemkeime gefürchtet sind, keine gravierende Häufigkeitszunahme aufweisen.

	1971	1972	1973	Gesamt
Patienten	1782	2097	2728	6607
Antibiogramme	1436	392	347	2175
Isolierte Stämme	710	402	384	1496

Tab. I: Übersicht über das Untersuchungsgut.

	1971		1972		1973		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Isolierte Stämme	710	100	402	100	384	100	1469	100
E. coli	264	37,2	156	38,8	145	37,7	565	37,8
Enterob. aer.	59	8,3	88	21,9	90	23,4	237	15,8
Proteus	81	11,4	61	15,1	47	12,2	189	12,6
Enterokokken	120	16,9	35	8,7	33	8,6	188	12,5
Pseudomonas	64	9,0	38	9,5	36	9,4	138	9,2
Staphylok. alb.	61	8,6	15	3,7	24	6,3	100	6,7
vergr. Streptok.	36	5,1	2	0,5	2	0,5	40	2,7
hämol. Streptok.	23	3,2	1	0,25	1	0,25	25	1,7
Klebsiella	-	-	6	1,5	4	1,0	10	0,7
n. hämol. Streptok.	1	0,14	-	-	1	0,25	2	0,13
B. anitratum	1	0,14	-	-	1	0,25	2	0,13

Tab. II: Keimverteilung nach der Häufigkeit -
Ergebnisse der qualitativen bakteriologischen Untersuchungen

Grampositive Kokken stehen mit Ausnahme der Enterokokken als Erreger von Harnwegsinfektionen zurück. Der Rückgang der positiven Enterokokkenbefunde mit Einführung der Objektträgerkultur um fast die Hälfte, weist auf ihre Bedeutung als Kontaminationskeime hin. Bei dem verbleibenden Anteil mit signifikanter Keimzahl müssen die Enterokokken jedoch als ernstzunehmende Erreger von Harnwegsinfektionen angesehen werden.
Der Nachweis von Staphylokokken (Staphylokokkus albus, Staphylokokkus aureus, Staphylokokkus alkaligenes) spricht in den meisten Fällen für eine Verunreinigung der vorderen Harnröhre bzw. extrakorporaler Regionen. So ging der Anteil von Staphylokokkus albus nach Einführung der Objektträgerkultur um 70 % zurück.

Weitere Keimarten wie vergrünende, hämolysierende und nicht hämolysierende Streptokokken sowie Bakterium anitratum, Neisserien und Corynebakterien machten seit der Durchführung der quantitativen Keimbestimmung einen verschwindend kleinen Anteil aus. Sie liegen unter 5 % der Gesamtkeimzahl und wurden daher bei der Beurteilung der allgemeinen Resistenzlage nicht berücksichtigt.

Die Tatsache, daß die Keimverteilungsraten von 1972 und 1973 mit Schwankungen von weniger als 3 % relativ konstant sind, läßt wohl den Schluß zu, daß zur Zeit bei gleichen bakteriologischen Methoden und gleichbleibendem Patientengut das Spektrum von harntraktpathogenen Erregern konstant ist. Abweichungen gegenüber den Ergebnissen von 1971 sind offensichtlich damit zu erklären, daß seit der Einführung der Objektträgerkultur Transportfehler durch mögliche Kontaminationskeimvermehrung im Nativurin weitgehend vermieden werden.

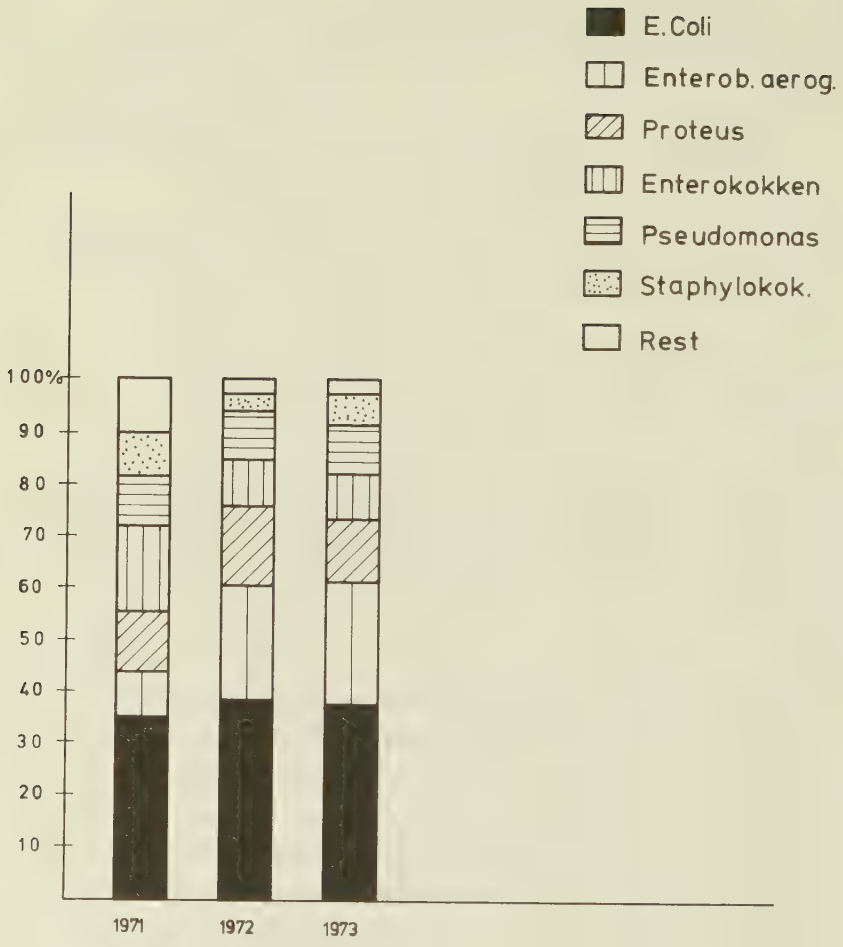

Abb. II Verteilung der Erreger von Harnwegsinfektionen
Vergleich der Jahre 1971, 1972 und 1973.

2. RESISTENZSITUATION DER URINKEIME 1971 - 1973

Die Resistenzentwicklung der gefundenen Keimgruppen wurde über einen Zeitraum von drei Jahren beobachtet. Im Diffusionstest wurde die Empfindlichkeit der pathogenen Urinkeime gegen 8 Antibiotika geprüft. (In Klammern die Konzentrationen in mcg.) Die Auswahl beschränkt sich auf Chemotherapeutika, die schnell wachsende Bakterien beeinflussen. Antituberkulotika und Antimykotika wurden nicht getestet. (Tab. III - VIII)

Nitrofurantoin (100)
Nalidixinsäure (30)
Chloramphenicol (12)
Ampicillin (25 - 50)
Carbenicillin (100)
Cephalotin (25)
Gentamycin (30)
Tetracyclin (30)

Im Untersuchungszeitraum wurde Tetracyclin wegen seiner starken Resistenzentwicklung eliminiert. Außerdem wurde die Blättchenkonzentration von Ampicillin verdoppelt. Vereinzelt wurde auch die Sensibilität gegenüber Polymyxin B, Oleandomycin, Novobiocin, Lincomycin undden Kombinationspräparaten Sulfamethoxazol/Trimethoprim (Bactrim^{R}) und Oxychinolin/Sulfanilamid (Nicene^{R}) getestet. Je nach Keimart kann eine solche Änderung des Substanzspektrums angebracht sein.

A. Eine relativ günstige Resistenzsituation weist Escherichia coli auf. Durch Gentamycin waren 548 von 549 gefundenen Coli-Keimen beeinflußbar. Dicht dahinter folgt die Nalidixinsäure mit einer Wirksamkeit von 88,2 bis 98 %. Gegen Nitrofurantoin und Carbenicillin besteht eine Resistenzquote von etwa 20 %. Die Empfindlichkeit gegenüber den anderen Antibiotika Chloramphenicol, Cephalotin und Ampicillin ist mit 70 % noch als gut zu bezeichnen. Somit steht für die Behandlung von Coli-Harnwegsinfektionen eine große Zahl von Medikamenten zur Verfügung. Lediglich gegen Tetracyclin

Escherichia coli

	1971		1972		1973		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Gesamt	264	100	156	100	145	100	565	100
Nitrofurantoin	34	13,5	35	22,7	29	20,1	98	17,5
Nalidixinsäure	5	2,0	8	5,1	17	11,8	30	5,5
Carbenicillin	43	17,1	29	18,8	35	24,3	107	19,5
Chloramphenicol	55	21,9	25	16,2	46	31,9	126	23,0
Tetracyclin	207	82,5	138	89,6	64(70)	91,4	409	85,7
Ampicillin	84	33,5	58	37,7	52	36,1	194	35,3
Cephalotin	63	25,1	42	27,3	51	35,4	156	28,4
Gentamycin	0	0	0	0	1	0,7	1	

Tab. III: Resistenzsituation harntraktpathogener Urinkeime.

Klebsiella-Enterobacter-Gruppe

	1971		1972		1973		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Gesamt	59	100	88	100	90	100	237	100
Nitrofurantoin	32	54,2	56	63,6	60	66,7	148	62,4
Nalidixinsäure	14	23,7	25	28,4	34	37,8	73	30,8
Carbenicillin	40	67,8	70	79,5	73	81,1	183	77,2
Chloramphenicol	40	67,8	57	64,8	69	76,7	166	70,0
Tetracyclin	51	86,4	70	79,5	38(45)	84,4	159	67,1
Ampicillin	42	71,2	71	80,6	77	85,6	190	80,2
Cephalotin	34	59,6	52	59,1	60	66,7	146	61,6
Gentamycin	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab. IV: Resistenzsituation harntraktpathogener Urinkeime.

( ) Gesamtzahl der mit dieser Substanz angefertigten Antibiogramme

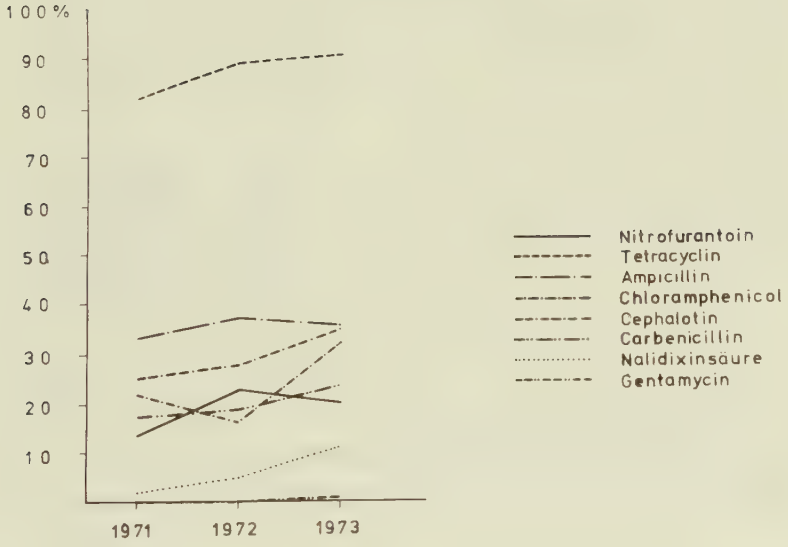

Abb. III

Abb. III Resistenzentwicklung von Escherichia coli.

Abb. IV

Abb. IV Resistenzentwicklung der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe.

sind fast alle Coli-Stämme resistent. Zudem muß hervorgehoben werden, daß bei einer nicht unerheblichen Zahl von Stämmen eine Mehrfachresistenz gegen Ampicillin, Tetracyclin und Chloramphenicol besteht.

Bei der Beurteilung der Resistenzentwicklung innerhalb von drei Jahren findet man bei E. coli eine allgemeine Zunahme der resistenten Keime, die sich unterschiedlich auf die einzelnen Präparate verteilt. So fällt die starke Resistenzzunahme von mehr als 10 % gegen Nalidixinsäure, Chloramphenicol und Cephalotin auf, während Gentamycin, Ampicillin und Tetracyclin eine fast konstante Wirksamkeit aufweisen. (Abb. III)

B. Weit weniger günstig sieht das Sensibilitätsspektrum der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe aus. Hier findet man gegen alle Antibiotika im Beobachtungszeitraum einen Resistenzanstieg von 10 % und mehr. Lediglich Gentamycin bleibt zu 100 % wirksam. An zweiter Stelle folgt die Nalidixinsäure mit einer Wirkung auf etwa 60 % der getesteten Keime. Gegenüber allen anderen Präparaten besteht zur Zeit eine Resistenz von mehr als 60 %. Bei der Testung mit Tetracyclin und Ampicillin fanden sich sogar 80 % resistente Keime. So unterstreichen die ungünstige Sensibilitätssituation und die zu erwartende weitere Resistenzsteigerung die Gefahr, die durch schwer zu bekämpfende Enterobacter-Infektionen droht. (Abb. IV)

C. Einen weiteren Problemkeim stellt Proteus dar. Nitrofurantoin und Tetracyclin fallen hier mit einer in vitro-Wirksamkeit von nur 10 % auf. Interessant ist die starke Resistenzzunahme der bisher wirksamsten Antibiotika. So stieg die Resistenzquote gegenüber Gentamycin im Beobachtungszeitraum von 0 auf 14,9 % und gegenüber der Nalidixinsäure von 4,9 auf 25,5 %. Alle anderen Präparate liegen bei einer Wirksamkeit von etwa 50 %. (Abb. V)

Proteus

	1971		1972		1973		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Gesamt	81	100	61	100	47	100	189	100
Nitrofurantoin +	78	96,2	56	93,3	45	95,7	79	94,7
Nalidixinsäure	4	4,9	9	14,8	12	25,5	25	13,2
Carbenicillin	30	37,0	25	41,0	24	51,1	89	47,1
Chloramphenicol	29	35,8	34	55,7	27	57,4	90	47,6
Tetracyclin	74	91,4	51	83,6	18(22)	81,8	143	87,2
Ampicillin	41	50,6	30	49,2	29	61,7	100	52,9
Cephalotin	35	43,2	28	46,0	24	51,1	87	46,0
Gentamycin	0	0	2	3,2	7	14,9	9	4,8

Tab. V: Resistenzsituation harntraktpathogener Urinkeime.

Pseudomonas aeruginosa

	1971		1972		1973		Gesamt	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Gesamt	64	100	38	100	36	100	138	100
Nitrofurantoin+	64	100	35	92,1	33	91,7	132	95,7
Nalidixinsäure+	60	93,8	34	89,5	31	86,1	125	90,6
Carbenicillin	19	29,7	7	18,4	9	25,0	35	25,4
Chloramphenicol+	62	96,9	34	89,5	36	100	132	95,7
Tetracyclin	60	93,8	32	84,2	17(20)	85	109	89,3
Ampicillin+	57	89,1	34	89,5	36	100	127	92,0
Cephalotin+	64	100	35	92,1	35	97,2	134	97,1
Gentamycin	8	12,5	12	31,6	2	5,3	22	15,9

Tab. VI: Resistenzsituation harntraktpathogener Urinkeime.

( ) Gesamtzahl der mit dieser Substanz angefertigten Antibiogramme

+ Es besteht eine Primärresistenz

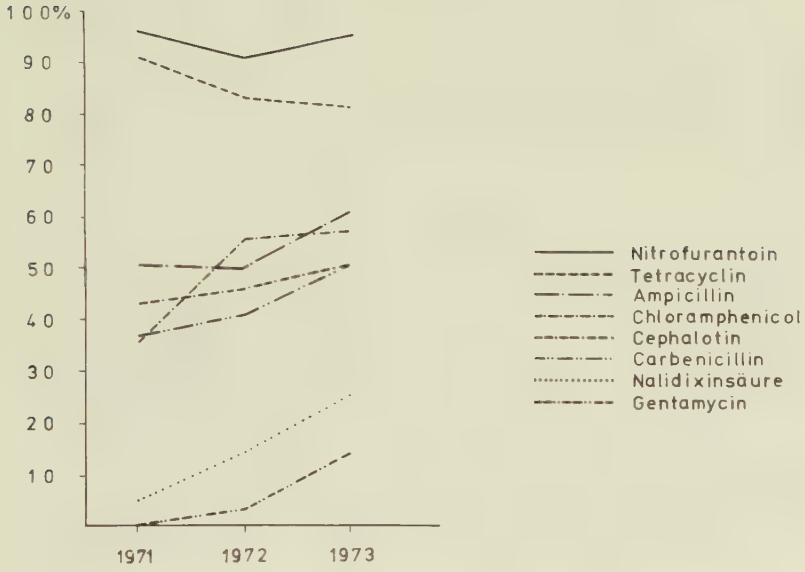

Abb. V

Abb. V Resistenzentwicklung von Proteus.

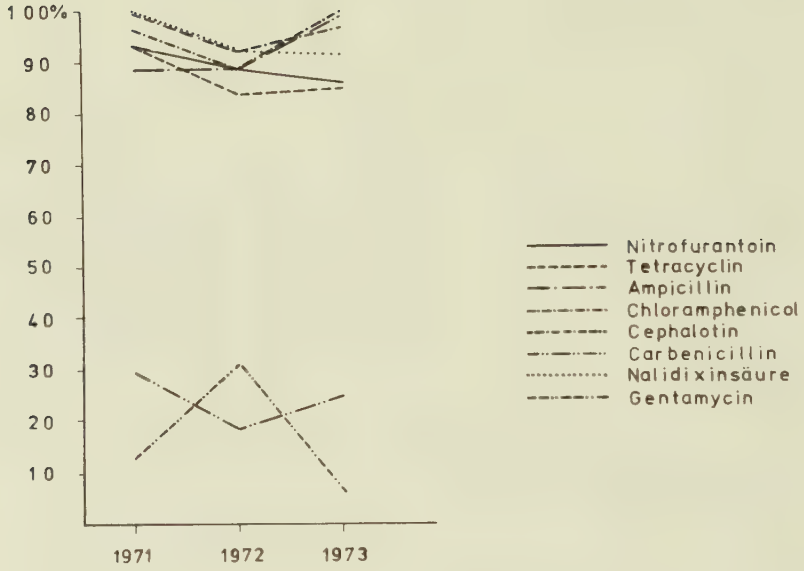

Abb. VI

Abb. VI Resistenzentwicklung von Pseudomonas aeruginosa.

D. Für die Bekämpfung von Enterokokken-Infektionen stehen mehrere wirksame Antibiotika zur Verfügung. Mehr als 90 % der Enterokokken sind durch Carbenicillin, Ampicillin, Nitrofurantoin und Gentamycin beeinflußbar. Gegenüber diesen Substanzen ist nur eine geringe Resistenzzunahme dieser grampositiven Keime zu beobachten. Gegenüber Tetracyclinen fanden wir sogar eine Sensibilitätssteigerung um 30 % von 1971 bis 1973. Ob sie in diesem Umfang durch eine Therapiepause zu erklären ist, scheint fraglich. (Abb. VII)

E. Unsere Untersuchungen über die aktuelle Streptokokken-Resistenz ergab nur für 1971 auswertbare Ergebnisse. In den folgenden beiden Jahren war die Anzahl der Keime, bei denen ein Antibiogramm angefertigt wurde, zu gering, d.h., es fanden sich nur selten signifikante Keimzahlen im Urin. Sind Streptokokken an einer Harnwegsinfektion beteiligt, so ist bei einer Ampicillin- oder Cephalotintherapie mit 100 %iger Sensibilität zu rechnen. Auch alle übrigen Präparate außer der Nalidixinsäure, gegen die eine Primärresistenz vorliegt, dürfen einen Therapieerfolg erwarten lassen.

F. Zur Bekämpfung von Pseudomonas aeruginosa-Infektionen steht zur Zeit kein Mittel mit 100 %iger Wirkung zur Verfügung. Die größte Wirksamkeit haben Gentamycin und Carbenicillin. Allerdings muß man auch bei ihrer Anwendung mit 10 - 30 % resistenten Keimen rechnen. Nach unseren Ergebnissen findet sich bei diesen Präparaten aber keine Resistenzzunahme, wobei jedoch die stark herausfallenden Ergebnisse von 1972 außer acht gelassen werden. Diese starken Schwankungen sind nicht ohne weiteres erklärlich, es sei denn, man wollte sie durch die Inhomogenität des Untersuchungsmaterials und die wechselnde Anwendungshäufigkeit des jeweiligen Antibiotikums deuten. Gegen alle anderen

Enterokokken	1971		1972		1973		Gesamt	
	Jahr	%	Jahr	%	Jahr	%	Jahr	%
Gesamt	120	100	35	100	33	100	188	100
Nitrofurantoin	2	1,7	0	0	3	9,1	5	2,7
Nalidixinsäure+	105	87,5	33	94,2	31	94,0	169	89,9
Carbenicillin	1	0,8	0	0	1	3,0	2	0,1
Chloramphenicol	29	24,2	2	5,7	8	24,2	39	20,7
Tetracyclin	88	73,3	17	48,6	4(9)	44,4	109	66,4
Ampicillin	0	0	2	5,7	2	6,0	4	0,2
Cephalotin	18	15,0	6	17,1	5	15,1	29	15,4
Gentamycin	9	7,5	2	5,7	4	12,0	15	8,0

Tab. VII: Resistenzsituation harntraktpathogener Urinkeime.

Vergrünende Streptokokken

	1971		1972		1973		Gesamt	
	Jahr	%	Jahr	%	Jahr	%	Jahr	%
Gesamt	36	100	2		2		40	100
Nitrofurantoin	0	0						
Nalidixinsäure+	22	95,7						
Carbenicillin	0	0	Nicht signifikante					
Chloramphenicol	2	8,7						
Tetracyclin	7	30,4						
Ampicillin	0	0	Keimzahlen					
Cephalotin	0	0						
Gentamycin	6	26,1						

Tab. VIII: Resistenzsituation harntrakpathogener Urinkeime.

( ) Gesamtzahl der mit dieser Substanz angefertigten Antibiogramme.

+ Es besteht eine Primärresistenz.

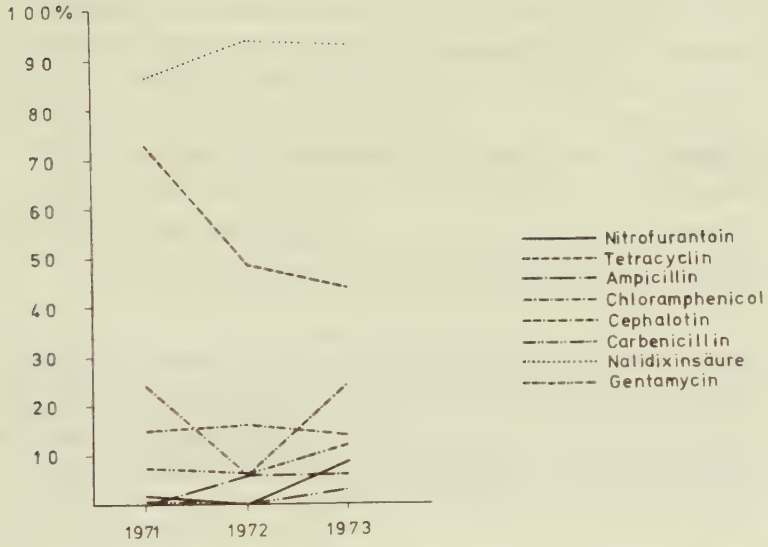

Abb. VII

Abb. VII Resistenzentwicklung von Enterokokken.

Antibiotika weisen die Pseudomonaskeime eine Resistenz von 90 bis 100 % auf. Eine Resistenzzunahme ist nur gegen Ampicillin und Chloramphenicol zu beobachten. Dagegen findet man bei allen anderen Präparaten eine positive Entwicklung in Bezug auf die Keimsensibilität. Das darf natürlich nicht dazu verleiten, die Therapiemöglichkeiten bei Pseudomonas-Infektionen zu überschätzen. Bei der allgemein hohen und häufig primären Resistenz dieses Keimes bleiben Pseudomonas-Infektionen weiterhin ein Problem, von dem Sekundärinfektionen und der bakterielle Hospitalismus besonders berührt werden. (Abb. VI)

3. BEWERTUNG DES GETESTETEN CHEMOTHERAPEUTIKA

Abschließend sollen die getesteten Substanzen nach den in vitro Ergebnissen der Resistenzbestimmung beurteilt werden.

Mit der Reihenfolge der aufgeführten Wirkstoffe wird jedoch nicht ihre Wertigkeit im Heilplan präjudiziert. Bei der Wahl eines Präparates zur Chemotherapie von Harnwegsinfektionen sind vielmehr Pharmakokinetik, Toxizität, insbesondere bei Kumulierung infolge Niereninsuffizienz und erreichbare Konzentrationen am Ort der Infektion (Parenchym - Hohlraum) zu berücksichtigen. (MÜLLER-PLETTENBERG, 1973)

A. Nach unseren Ergebnissen steht Gentamycin mit seiner hervorragenden Wirkung gegen gramnegative Bakterien und den relativ guten Ergebnissen bei grampositiven Kokken an erster Stelle. Die geringe Resistenzzunahme von 2 % innerhalb von drei Jahren berechtigt zu der Hoffnung, daß Gentamycin bei gezielter Anwendung noch lange eine wirksame Waffe besonders im Kampf gegen die sogenannten Problemkeime sein wird.

B. Die primär bakteriostatisch wirkende Nalidixinsäure ist seit 1964 im Handel. Es ist die einzige Substanz, deren Wirksamkeit im Untersuchungszeitraum, bezogen auf die Gesamtheit der Erreger, konstant blieb. In der Therapie von Infektionen mit Proteus oder der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe stellt sie eine wertvolle Alternative zum Gentamycin dar. Wie erwähnt, sind Pseudomonas aeruginosa sowie grampositive Kokken und Bakterien gegen die Nalidixinsäure primär resistent.

C. Carbenicillin ist ein Breitband-Penicillin, das 1967 in den Beecham Laboratories entwickelt wurde. Es ist wegen seiner guten Wirkung gegenüber Pseudomonas aeruginosa hervorzuheben. Allgemein ist eine erhebliche Resistenzzunahme der gramnegativen Keime gegenüber Carbenicillin zu beobachten, während seine Wirksamkeit gegenüber grampositiven Kokken als gut zu bezeichnen ist.

D. Gegenüber Nitrofurantoin zeigte sich 1972 und 1973 kein Resistenzanstieg. Sein Wirkungsspektrum erfaßt die wichtigsten pathogenen Urinkeime. Bei der Therapie von Infektionen mit E. coli und grampositiven Kokken liefert es recht gute Ergebnisse. Die Problemkeime Proteus und Pseudomonas gelten als primär resistent.

E. Eine dem Carbenicillin weitgehend vergleichbare antibakterielle Aktivität haben die halbsynthetischen Penicilline Ampicillin und Cephalotin. Nicht in ihrem Wirkungsbereich liegen die Penicillinase bildenden Coli-Stämme, die Indol-positiven Proteus-Spezies sowie Pseudomonas und die Enterobacter-Gruppe. Bei der Testung von Ampicillin zeigten sich trotz erhöhter Blättchenbeschickung relativ hohe Resistenzquoten der gramnegativen Bakterien. In der Bekämpfung grampositiver Kokken stellen

Cephalotin und Ampicillin jedoch die Mittel der Wahl dar. Hier sind sie an Wirkintensität dem Carbenicillin überlegen.

F. Chloramphenicol, das erste vollsynthetisch hergestellte Breitspektrum-Antibiotikum hat seine gute Wirksamkeit besonders gegenüber den Problemkeimen infolge einer starken Resistenzentwicklung weitgehend verloren.

G. Tetracyclin schließlich wurde wohl mit Recht aus dem Kollektiv der Testsubstanzen eliminiert. Etwa 80 % aller harntraktpathogenen Keime sind gegen Tetracycline resistent.

VI. DISKUSSION

Bei der antibiotischen und chemotherapeutischen Beeinflussung der bakteriellen Infektion steht das Resistenzproblem heute im Mittelpunkt der Diskussion. Die Bedeutung der verschiedenen Keime für das Krankheitsgeschehen und ihre zunehmende Resistenzentwicklung ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Im Folgenden werden die eigenen Ergebnisse über Keimverteilung und Resistenzsituation mit Untersuchungen anderer Autoren der letzten Jahre verglichen.

1. KEIMVERTEILUNG

Vergleicht man verschiedene Veröffentlichungen über die an Harnwegsinfektionen beteiligten Mikroorganismen, so findet man weitgehende Übereinstimmung in der Art der gefundenen Erreger. (LINZENMEIER, 1963; HEILMEYER, 1966; BRÜHL, TUNN, 1967; ZECHNER, 1970; WALDVOGEL, 1972; HILLEBRAND, 1973) Auch die Angaben über den Anteil der Mischinfektionen schwanken in engen Grenzen. TITZE (1972) findet in seinem Untersuchungsmaterial 30 % Mischinfektionen; SCHMID (1966) 30 bis 40 %. SCHAAL u. Mitarb. fanden "echte Mehrfachinfektionen" in 39,6 % der gezüchteten Kulturen. Demgegenüber weist MOORE-SMITH (1971) darauf hin, daß echte Mischkulturen äußerst selten seien.

Betrachtet man die Häufigkeit der einzelnen Keimspezies im jeweiligen Untersuchungsgut, so trifft man auf erhebliche Diskrepanzen. (GAYER, 1968; LENZNER, 1972) Tab. IX gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Ergebnisse in Publikationen der vergangenen zehn Jahre. Verschiedene Ursachen bedingen zum Teil gravierende Unterschiede in den Angaben über den prozentualen Anteil der Keimarten.

Publ. Jahr	Name	E. coli	Proteus	Pseudom.	Aerob. Kleb.	Enterok.	Staph.	Strept.
1964	Modjallal	44,8	14,4	7,4	3,6	16	2,6	-
	Kienitz	36	14	8	7	20	7	-
	Naumann	48	26	5	-	20	1	-
1965	Fuchs, Gutens.	54	13	7	-	17	3	-
	Ritzerf.	47	14	5	2	21	5	6
	Hubmann	32,5	12,2	7,8	5	9,6	2-9	-
1966	Schmid	38,7	-	-	-	30,9	-	-
	Gayer,W.,H.	27	13,5	9	5	26	4,5	5
	Hubmann	27,1	16,9	10,2	7,2	13,3	2,4	-
1967	Straube, Brühl	48,7	15,5	6,9	3,9	17,3	3,7	-
1969	Mai, Naum.	45	25	7	-	20	3	-
	Walter, Heilmeyer	60-75	-	-	-	20-40	-	-
1970	Dimmling	32,8	7,2	3,8	4,2(K)	32,6	2,6	9
	Zechner	23,8	15,9	11,3	14,1	19,6	14,2	-
	Simon, St.	60-80	5	5	5	5-10	-	-
1971	Eigene	35,4	11,4	9	8,3	16,9	8,6	8,3
1972	Ritzerf.	38	17	8	4	22	2	8
	Berning	50	25	-	-	18	7	7
	McMillan	38	18	8	28(K)	-	-	-
	Titze	41,5	16,6	6,8	8,5(K)	20,6	-	-
	Lenzner	36,7	17,5	12,2	-	33,5	-	-
	Eigene	38,3	15,1	9,5	21,9	8,7	3,7	1
1973	Stille, Shah	57,2	16,5	6,3	8,8	10,1	-	-
	Ritzerf.	43	17	7	5	18	2	6
	Eigene	37,5	12,2	9,4	23,4	8,6	6,3	1
Gesamt		27-75	7,2-25	3,8-12,2	2-28	0-33,5	2-18	0-9

Tab. IX: Zusammenstellung der prozentualen Verteilung pathogener Urinkeime aus der Literatur seit 1964

A. Patientengut - Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials

a. Alter: Bei Kindern mit überwiegend akuten bakteriellen Prozessen ist der Anteil von E. coli höher als bei Erwachsenen mit häufig chronischen Prozessen.

b. Geschlecht: Nachweislich findet sich E. coli bei Frauen um 30 bis 50 % häufiger als bei Männern.

c. Grund- und Begleitkrankheiten: Bei hospitalisierten Patienten ist mit einem höheren Anteil der sogenannten Problemkeime zu rechnen.

B. Regionale Unterschiede - Herkunft des Untersuchungsmaterials

a. Es zeigen sich Diskrepanzen zwischen Untersuchungen bei überwiegend ländlichem und großstädtischem Patientengut. (GAYER u. Mitarb., 1966)

b. Außerdem schwanken die Angaben über die Häufigkeit der einzelnen Bakterienarten von Klinik zu Klinik. (PETER, 1960)

C. Methodik

a. Quantitative Keimdiagnostik: Seit Einführung der quantitativen Keimbestimmung fand eine Verschiebung durch Wegfall der Kontaminationskeime statt.

b. Nährmedium: Bei der bakteriologischen Züchtung von Kulturen hat das verwandte Nährmedium erheblichen Einfluß auf die Ergebnisse.

c. Auswertung der Befunde: Oft findet man erhebliche methodische Unterschiede bei der Keimdifferenzierung. So fassen zahlreiche Autoren recht differente Bakteriengenera zusammen und rechnen z.B. Aerobacter aerogenes zu den coliformen Bakterien.
Andere gehen weiter in der Differenzierung z.B. der Proteusgruppe, deren Spezies tatsächlich unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber antibakteriellen Wirkstoffen aufweisen. (BERGEY's Manual of determinative Bacteriology; WALTER, HEILMEYER, 1969)

E. coli wird übereinstimmend am häufigsten nachgewiesen. (27 - 54 %) (THÖLEN, 1960; FROHMÜLLER, 1968; BERNING, 1972) Vor allem bei Erstinfektionen (THIELE, 1969) und akuten Schüben chronischer Prozesse hat diese Keimart ihre Bedeutung. Spezielle pyelopathogene Serotypen werden diskutiert. (KIENITZ, 1970) Bei Beobachtungen über einen längeren Zeitraum ist der prozentuale Anteil von E. coli relativ konstant bzw. leicht ansteigend, (RITZERFELD, 1973) was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt.

Proteus und Pseudomonas werden allgemein als gesicherte Problemkeime angesehen. (DEHME, 1967) Obstruktionen in Verbindung mit Dauerkatheter und endoskopischer Instrumentation gelten als prädisponierende Faktoren einer Pseudomonas-Infektion. (STRAUBE, BRÜHL, 1967; RITZERFELD, 1973; STILLE, SHAH, 1973; BRÜHL, 1974) Außerdem ist nach Hospitalisierung eine Verschiebung der Keime zugunsten mehrfachresistenter Erregerspezies wie Proteus und Pseudomonas auffallend. (BRÜHL, WEISSBACH, 1973) Während in früheren Veröffentlichungen eine stetige Zunahme dieser Erreger zu beobachten war, scheint es in den letzten Jahren zu einem Stillstand in der Entwicklung gekommen zu sein. (GAYER u. Mitarb., 1966).

Die Klebsiella-Enterobacter-Gruppe gewinnt zunehmend an Bedeutung. (MCMILLAN, 1972; TITZE, 1972) GAYER u. Mitarb. (1966) berichten über eine Verdopplung ihres Anteils innerhalb von acht Jahren. RITZERFELD (1973) verzeichnete eine Zunahme von 2 auf 5 % in sieben Jahren. Allerdings gingnen diese Autoren von einer anfänglich geringen Häufigkeit aus. Bei manchen Autoren wurde der Keim nicht einmal erwähnt. Dagegen überrascht in unserem Untersuchungsgut der Anstieg von Keimen der Enterobacter-Gruppe von 8,3 auf 21,9 bzw. 23,4 % nach Einführung der Objektträgerkultur. Bei einer so raschen Häufigkeitszunahme scheint es angebracht, auch diesen Keim zu den Problemkeimen zu zählen.

Über Enterokokken findet man, entsprechend ihrer umstrittenen Bedeutung für das Krankheitsgeschehen, (TITZE, 1972) recht unterschiedliche Angaben. Offensichtlich aber sinkt der prozentuale Anteil, wenn durch quantitative Keimanalyse Kontaminationskeime ausgeschaltet wurden. So berichtet GAYER (1968) von einer kontinuierlichen Zunahme des Streptokokkus faecalis seit 1956 (1965 wird sogar E. coli an Häufigkeit überflügelt), während THIELE (1969) mit Einführung quantitativer bakteriologischer Verfahren einen auffallenden Rückgang der positiven Enterokokken-Befunde beobachtet. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen, besonders der Jahre 1972 und 1973, liegen die Angaben in der Literatur über die Enterokokkenhäufigkeit um das zwei- bis dreifache höher.

Allgemein wird ein deutlicher Rückgang der Streptokokken (außer Enterokokken) und Staphylokokken verzeichnet. Sie gelten überwiegend als Kontaminationskeime, werden aber auch bei Hospitalinfektionen und Dauerkatheter gefunden. (GAYER u. Mitarb., 1966) Einige Autoren weisen auf das zunehmende Vorkommen von Anaerobiern bei Harnwegsinfektionen hin. (RITZERFELD - 1,3 %, 1973; LODENKÄMPER - 1,7 %, 1969; CASELITZ u. Mitarb. 8,4 bis 10 % auf Selektivnährmedien, 1970) In unserem Untersuchungsgut wurden keine Anaerobier nachgewiesen.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß neben Tuberkelbakterien und Gonokokken auch nichtbakterielle Mikroorganismen wie Viren, Mykoplasmen, Protozoen und Parasiten als Erreger von Harnwegsinfektionen auftreten können; solche spezifischen Harnweginfekten stehen hier allerdings nicht zur Diskussion.

2. RESISTENZENTWICKLUNG GEGENÜBER ANTIBIOTIKA

Zweifellos haben wir alle der Antibiotikatherapie viel zu verdanken. (BOTZENHART, THOFERN, 1970) Tödliche bakterielle Infektionen, die in den ersten Jahren dieses Jahrhunderts vor-

herrschten, sind erfolgreich bekämpft, in einigen Fällen sogar ausgerottet worden. Nach KUHNZ (1957) haben Antibiotika die Infektion als Todesursache vom 3. auf den 8. Platz gedrängt. (TREU, 1969) Durch den verbreiteten und zum Teil unkritischen Einsatz von Antibiotika und Sulfonamiden hat jedoch die bakterielle Resistenz rasch an Bedeutung zugenommen. (LENZNER, 1972; NAUMANN u. Mitarb., 1972)

Gerade bei der Pyelonephritis, deren Therapie auch heute noch erhebliche Probleme stellt, ist eine fortlaufende Erfassung der Resistenzsituation der für das Krankheitsgeschehen mitverantwortlichen Bakterien von erheblichem Interesse. Unsere Erhebungen zu diesem Fragenkomplex wurden den veröffentlichten Resistenzergebnissen der letzten Jahre kritisch gegenübergestellt.

Dabei trafen wir auf die Schwierigkeit, daß uneinheitliche Untersuchungstechniken, die sich u.a. auf den verwendeten Nährboden, die Beschickung der Testblättchen, Bakterienaussaatmenge und Prädiffusionszeit erstrecken, einen Vergleich erschweren. So haben unterschiedliche Ergebnisse infolge uneinheitlicher Bewertungsgrundlagen den Resistenztest nicht selten in Mißkredit gebracht. (LEBEK, 1970) Uns scheint es dennoch unter Berücksichtigung der angeführten Faktoren möglich, Ergebnisse von Resistenzbestimmungen zu vergleichen.

Die Frage, ob mit einer weiteren Resistenzzunahme zu rechnen ist, wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich beantwortet. FUCHS und GUTENSOHN (1965) sowie GAYER (1968) berichten über eine konstante Resistenzlage in den Jahren 1962 bis 1966. Andere Veröffentlichungen sind weniger optimistisch. LINZENMEIER (1963), GROTHUESMANN (1964) und NAUMANN (1972) sprechen von einer Zunahme der bakteriellen Resistenz. Wir fanden eine mehr oder weniger ausgeprägte Resistenzsteigerung bei allen isolierten Erregern von Harnwegsinfektionen. (Abb. III bis VII) Bei Beobachtungen über einen längeren Zeitraum werden oft erhebliche Schwankungen im Empfindlichkeitsgrad der verschiedenen Erreger festgestellt, ohne ihre Ursache im einzelnen eruieren zu können. (PETER, 1960; GAYER, 1968)

Gentamycin wurde 1963 in die Therapie eingeführt. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen wird sein breites Wirkungsspektrum, das vor allem Pseudomonas-Keime und die Coli-Bakterien einschließt, hervorgehoben.

Bei den Angaben über seine Wirksamkeit steht Gentamycin übereinstimmend mit mehr als 90 % an der Spitze aller gegen Erreger von Entzündungsprozessen des Urogenitaltraktes wirksamen Antibiotika. (BISCHOFF - 93 %, 1971; LENZNER - 91,4 %, 1972; HIRSCH, DECKER - 96 %, 1973) Damit übertrifft es auch die ihm chemisch verwandten Aminoglykosid-Antibiotika Neomycin und Kanamycin. Einige Autoren bezeichnen die Wirkung des Gentamycin gegen Proteus mirabilis, der an etwa 70 % aller Proteus-Infektionen beteiligt ist, als ungenügend. (MAI, NAUMANN, 1969; NAUMANN, HUBMANN, 1972) Dem scheinen zahlreiche günstige Ergebnisse zu widersprechen. (TITZE, 1970; BISCHOFF, 1971; RITZERFELD, 1971; ZECHNER, 1972) Auch gegen Streptokokken und Enterokokken fand man allgemein eine gute Wirksamkeit des Gentamycin. ZECHNER (1970) und NAUMANN (1972) lagen mit Werten von 24 und 20 % Empfindlichkeit an der unteren Grenze. ZECHNER fand jedoch auf antagonistenarmen Nährböden eine Enterokokken-Empfindlichkeit von 67 %. Gentamycin wird in der Wirkung auf letztgenannte Keime von Ampicillin übertroffen.

Zur Resistenzentwicklung gegenüber Gentamycin berichtet KOFLER (1970), daß in einem Zeitraum von 15 Monaten (1.10.1967 - 31.12.1968) die Resistenzquote gleich geblieben sei: Bei E. coli 2,2 %, bei Klebsiella-Enterobacter 2,0%, Pseudomonas aeruginosa 10,3 %, Proteus mirabilis 12 %. Unsere Untersuchungen ergaben günstigere Empfindlichkeitsquoten. Es zeigte sich jedoch eine Tendenz zur Resistenzzunahme bei den oben angegebenen Erregerspezies gegenüber Gentamycin.

Gegenüber der erfreulich günstigen Resistenzlage des Gentamycin machen einige Autoren auf die Oto- und Nephrotoxizität dieses Mittels

aufmerksam. (WEISSBACH u. Mitarb., 1971) So stimmen auch wir der Forderung NAUMANNS (1972) zu, daß Gentamycin nicht zuletzt wegen seiner toxischen Eigenschaften und der unter der Therapie möglichen Resistenzentwicklung in erster Linie den Infektionen mit gramnegativen Problemkeimen und weitgehender Resistenz gegen die übrigen Antibiotika vorbehalten bleiben sollte.

Auch der Nalidixinsäure wird in der Literatur eine gute Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Keimen bestätigt. (OEHME, 1967; TITZE, 1970; DECKER, 1973) Sie wird seit 1963 im breiten Umfang bei der Chemotherapie von Harnwegsinfektionen angewandt. Die Beeinflußbarkeit von E. coli, Enterobacter und Proteus wird von RITZERFELD, NAUMANN und TITZE mit etwa 90 % angegeben. GAYER (1968) fand 26 % von Aerobacter aerogenes gegen Nalidixinsäure resistent. Unsere Werte lagen etwas ungünstiger und zeigten gerade für diese Keime eine Resistenzzunahme. WALTER und HEILMEYER (1968) berichteten, daß bei der Therapie mit Nalidixinsäure schon nach wenigen Tagen eine Resistenzsteigerung sowohl in vitro als auch in vivo zu beobachten sei. Zahlreiche Veröffentlichungen der letzten Jahre belegen jedoch, daß die Nalidixinsäure nach wie vor eine führende Rolle in der Therapie von Harnwegsinfektionen einnimmt. (RITZERFELD, 1971; TITZE, 1972) BRÜHL (1971) stellt die Nalidixinsäure in der Therapie von Proteus-Infektionen in den Vordergrund. Jüngste Untersuchungen ergaben gegenüber früheren Veröffentlichungen überraschend hohe therapeutisch wirksame Urin- und Serumspiegel. (BRÜHL, GUNDLACH, WINTJES, EICHNER, BASTIAN, 1973) Ferner zeichnet sich die Nalidixinsäure dadurch aus, daß kaum Nebenwirkungen nach ihrer Gabe auftreten. Nicht in das Wirkungsspektrum der Nalidixinsäure gehören grampositive Kokken und Pseudomonas aeruginosa. (MAI, NAUMANN, 1969)

Nitrofurantoin ist auf Grund seiner hohen antibakteriellen Urin- und Hohlraumkonzentration ein wichtiges Chemotherapeutikum zur Langzeitbehandlung chronischer Harnwegsinfekte. (GROTHUESMANN, 1964; FUCHS, GUTENSOHN, 1965; SCHMID, 1966) In den 60er Jahren stand es mit Chloramphenicol an der Spitze der Chemotherapeutika zur Pyelonephritistherapie. Die Empfindlichkeit von E. coli und Enterokokken wird ohne Ausnahme von allen zitierten Autoren als gut bezeichnet. Die Wirksamkeit von Nitrofurantoin gegen Proteus und Enterobacter scheint in den letzten Jahren jedoch stark abgenommen zu haben. Während man in den 60er Jahren Angaben zwischen 23 % und 98 % für die Empfindlichkeit von Proteus fand,und sogar von einer günstigen Resistenzentwicklung gesprochen wurde, (FUCHS, GUTENSOHN, 1965; SCHMID, 1966) liegen die Werte in den letzten Jahren bei etwa 20 %. (ZECHNER, 1970; RITZERFELD, 1972; TITZE, 1972) Unsere Ergebnisse stellen dabei mit etwa 6 % die untere Grenze dar. Auch die Resistenzquote der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe liegt in unserem Untersuchungsgut um 10 bis 15% ungünstiger als in den übrigen Veröffentlichungen der letzten Zeit. Lediglich ZECHNER (1970) berichtet mit 32 % von einer noch schlechteren Empfindlichkeit. Auffallend ist die hohe Resistenzquote gegen Nitrofurantoin im urologischen Krankengut, auch bei ambulanten Patienten, wobei es sich im hohen Maße um eine negative Auswahl lange behandelter Patienten handelt. Bei der derzeitigen ungünstigen Resistenzsituation von Urinkeimen gegenüber Nitrofurantoin ist auch der häufig in der Literatur auftauchende Hinweis, daß die klinischen Ergebnisse oft günstiger lägen, als das Antibiogramm vermuten läßt, wenig tröstlich.

Über Resistenzbestimmungen mit dem noch relativ neuen Carbenicillin liegen nur vereinzelt Ergebnisse vor, (MAI, NAUMANN, 1969; LENZNER, 1972; TITZE, 1972, DECKER, 1973; RITZERFELD, 1973)

so daß über Resistenzsteigerungen keine exakten Angaben gemacht werden können. Beim Vergleich der Ergebnisse von MAI und NAUMANN von 1969 mit denen von 1972 und 1973 fällt auf, daß die Wirksamkeit von Carbenicillin auf Proteus und Pseudomonas um etwa 20 % zugenommen hat. RITZERFELD (1973) fand mit 50 % resistenter Stämme bei Proteus und 52 % bei Pseudomonas erheblich ungünstigere Ergebnisse. Übereinstimmend mit TITZE (1972) scheint nach unseren Untersuchungen Carbenicillin mit einer Wirksamkeit von über 70 % in der Therapie von Pseudomonas-Infektionen (WERNER, 1972) eine wertvolle Alternative zum Gentamycin darzustellen. Von zahlreichen Autoren wird Carbenicillin als das dominierende Antibiotikum für die Behandlung von Infektionen mit Pseudomonas angesehen, da eine eingeschränkte Nierenfunktion keine Kontraindikation für seine Anwendung bedeutet,und es in hohen Dosen verabfolgt werden kann. (MAI, NAUMANN, 1969) Enterokokken werden bis zu 100 % beeinflußt. Enterobacter zeigt nach TITZE (1972) und RITZERFELD (1973) mit 58 % und 62 % eine erheblich größere Empfindlichkeit gegen Carbenicillin als unsere Resistenzbestimmungen mit nur 20 %. Über Erfahrungen mit Carbenicillin bei der Behandlung von chronischen Pyelonephritiden berichten BRIEDIGKEIT u. Mitarb. (1972). Sie erzielten eine Keimsanierung bei 52 % mehrfach erfolglos mit anderen Antibiotika behandelten Patienten, ohne schwerwiegende Nebenwirkungen zu beobachten. (MAI, NAUMANN, 1969; WALDVOGEL, 1972) Die allgemein günstige Beurteilung des Carbenicillins in der Therapie wird durch das gute Abschneiden bei Resistenzbestimmungen unterstrichen. (MAI, NAUMANN, 1969; LENZNER, 1972; HIRSCH, DECKER, 1973)

Über Cephalosporine liegen erst seit 1967 auswertbare Ergebnisse von Resistenzbestimmungen vor. Unsere Resultate liegen etwa in der Mitte der Angaben aus der Literatur. Cephalosporine gelten als unwirksam gegen Pseudomonas aeruginosa. Am ungünstigsten beurteilt ZECHNER (1970) nach seinen Befunden die Wirkung des

Cephalotins. 34 % empfindliche Enterokokken liegen weit unter den Angaben der übrigen Autoren, die bis zu einer Empfindlichkeit von 100 % gehen. (MAI, NAUMANN, 1969; BISCHOFF, 1971) Die Resistenzquoten von Proteus schwanken ebenfalls in weiten Grenzen. Auch hier weist ZECHNER mit 18 % Empfindlichkeit das niedrigste und NAUMANN mit 90 % das günstigste Ergebnis aus. Bei einem Vergleich der früheren Cephalotintestungen von STRAUBE und BRÜHL (1967) sowie MAI und NAUMANN (1969) mit neueren Veröffentlichungen zeigt sich, daß gerade die Problemkeime Proteus und Enterobacter eine erhebliche Empfindlichkeitseinbuße zu verzeichnen haben. In unserem Untersuchungsgut nahm die Resistenz dieser beiden Keime gegenüber Cephalotin in drei Jahren um 9 % zu. Über eine beachtliche Resistenzzunahme der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe berichtet auch RITZERFELD (1973). So stieg nach den von ihm erhobenen Befunden der Anteil der resistenten Keime in einem Jahr von 48 % auf 62 %.

Die Beurteilung des Ampicillins ist der der Cephalosporin-Derivate in der Literatur weitgehend vergleichbar. Es ist wegen seiner fehlenden Toxizität besonders bei Niereninsuffizienz zur Zeit eines der interessantesten Präparate. (BRÜHL, 1974) Häufig wird darauf aufmerksam gemacht, daß gerade beim Ampicillin die Ergebnisse der Antibiogramme von der Testdosis abhängen. (ROHWEDDER u. Mitarb., 1967; BRÜHL, 1974) MAI und NAUMANN (1969) sprechen davon, daß Ampicillin als praktisch atoxische Substanz eine weitgehende Anpassung der Dosierung an die Erregerempfindlichkeit erlaube. BISCHOFF (1971) stellt die Wirksamkeit von Ampicillin in hoher Dosierung gleich hinter die des Gentamycins, während es in normaler Dosierung in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen erst an 5. Stelle stehen würde. Von anderen Autoren wird eine Höherbeschickung der Testblättchen mit dem Hinweis abgelehnt, daß entsprechende Wirkstoffkonzentrationen in

vivo zwar im Lumen der ableitenden Harnwege nicht aber im Gewebe zu erwarten seien. Noch 1965 berichteten FUCHS und GUTENSOHN (1965) von einer Ampicillin-Wirkung auf 53,3 % der Pseudomonas-Stämme. Heute wird eine Wirkung auf diesen Keim kaum noch erwartet. Auch die Empfindlichkeit der Proteuskeime hat abgenommen. Nur NAUMANN und HUBMANN berichten 1972 noch von einer 90 %igen Wirkung auf Proteus, während die Angaben bei anderen Autoren (STRAUBE, BRÜHL, 1967; RITZERFELD, 1972; TITZE, 1972) bei 50 % bis 60 % liegen. Demgegenüber hat Ampicillin seine gute Wirkung auf Enterokokken behalten. Die Angaben darüber schwanken zwischen 74 % und 100 %. (STRAUBE, BRÜHL, 1967; TITZE, 1970) Trotz der wenig günstigen Resultate im Resistenztest berichtet ROHWEDDER (1967) über gute Erfahrungen mit Ampicillin in der Behandlung akuter und chronischer Pyelonephritiden bei Kindern. Auffallend ist, daß sich eine besonders hohe Ampicillin-Resistenz bei urologisch-chirurgischen Patienten findet. (GAYER u. Mitarb., 1966)

Chloramphenicol, das seit Jahren in der Therapie von Harnwegsinfektionen zur Anwendung kommt, galt lange Zeit als das wirksamste Mittel in der Urologie. Heute haben es neue Präparate, wie das Gentamycin, im Bezug auf die Wirksamkeit verdrängt. 1960 berichtete PETER über Resistenzprüfungen der Jahre 1953 bis 1958 mit einer durchschnittlichen Chloramphenicolresistenz von 6,6 %. Damals wurde wiederholt auf die über Jahre trotz breitester Anwendung gleichbleibende Resistenzquote des Chloramphenicols hingewiesen. (SCHMID, 1966) FUCHS und GUTENSOHN (1965) berichteten über eine Pseudomonas-Empfindlichkeit von 85,4 %, SCHMID (1966) über eine 93 %ige Wirkung auf E. coli. Lediglich GROTHUESMANN (1964) verzeichnete schon 1964 eine Resistenzprogression bei Pyozyaneus (Pseudomonas) und Proteus vulgaris.

Heute ist Chloramphenicol für die Pseudomonas-Bekämpfung bedeutungslos geworden. Sein Wirkungsbereich beschränkt sich auf E. coli, Proteus und Enterokokken, wobei nach einigen Autoren auch gegen diese Keime schon hohe Resistenzen vorliegen. Die Ergebnisse von RITZERFELD (1972), BISCHOFF (1971) und ZECHNER (1970) lagen für Proteus und Enterobacter günstiger als unsere; dafür fanden wir eine größere Empfindlichkeit gegen Chloramphenicol bei E. coli und Enterokokken. STRAUBE und BRÜHL fanden schon 1967 nur noch 37 % Proteus-Keime gegen Chloramphenicol empfindlich. BISCHOFF (1971) berichtet von 32 % empfindlichen Enterokokken. Demgegenüber veröffentlichten TITZE (1970) und HIRSCH, DECKER (1973) noch ähnlich günstige Ergebnisse wie GAYER u. Mitarb., 1965.

Auch die Indikation für das Breitbandantibiotikum Tetracyclin ist heute stark eingeengt. Schon recht früh wurde die Neigung aller harntraktpathogenen Keime erkannt, auf eine Tetracyclin-Therapie mit einer raschen Resistenzentwicklung zu reagieren. PETER berichtete 1958 von einer Resistenzquote gegenüber Tetracyclin von 64,9 %, LENZNER 1972 von 68,7 %. In unseren Ergebnissen liegt die Tetracyclinresistenz noch höher. Nach den Angaben in der Literatur ist zur Zeit bei allen Keimen außer E. coli mit einer über 50 %igen Resistenz zu rechnen. Nur die Ergebnisse von TITZE (1970) sind bedeutend günstiger. Er fand 67 % der Enterobacterien und 54,7 % der Enterokokken empfindlich. Die Veröffentlichungen von PETER (1960), SCHMID (1965), GAYER u. Mitarb. (1966) lassen die rasche Resistenzentwicklung gut überblicken. Unsere Ergebnisse nahmen in der Höhe der Tetracyclin-Resistenz die Spitze ein. Es ließ sich aber beobachten, daß die Empfindlichkeit der Erreger wohl infolge der zurückhaltenden Tetracyclin-Anwendung in den letzten Jahren leicht zugenommen hat. Neu ent-

wickelte Tetracyclin-Derivate, wie Monocyclin (BRÜHL, 1971) weisen zwar pharmakokinetisch gute Eigenschaften auf, haben aber aufgrund der bestehenden Kreuzresistenz eine fast ebenso hohe Resistenzquote.

3. WEITERE CHEMOTHERAPEUTIKA

Neben den bisher angeführten Chemotherapeutika werden in der Literatur noch zahlreiche andere Mittel für die Therapie von Harnwegsinfektionen diskutiert. Zum größten Teil handelt es sich um Derivate der hier erwähnten Substanzen oder um Präparate mit Kreuzresistenz gegen sie.

STRAUBE und BRÜHL (1967) berichteten über die gute Wirkung von Polymyxin B auf E. coli, Klebsiella und Pseudomonas. TITZE (1970) und LINZENMEIER (1972) bestätigten die gute Beeinflußbarkeit von Pseudomonas durch dieses Präparat. Da wir erst seit kurzem Polymyxin B regelmäßig testen, lagen uns über diese Substanz noch keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Sulfanomide sind aufgrund ihrer hohen Resistenz (SCHMID, 1965) allmählich aus der Reihe der Mittel zur Therapie von Harnwegsinfektionen verschwunden. Lediglich in der Langzeittherapie chronischer Pyelonephritiden kommen sie noch zur Anwendung. (LAUBINGER, 1969) In letzter Zeit tauchen Sulfonamide in Kombinationspräparaten mit zum Teil sehr gutem Erfolg auf.

A. Es zeigt sich, daß die Kombination zweier Wirkstoffe mit unterschiedlichen Eigenschaften die Möglichkeiten bei der Therapie von Erkrankungen mit differenten Infektionsherden, wie die Pyelonephritis, erweitert.

B. Eine Verbreiterung des antibakteriellen Spektrums ist bei Mischinfektionen von Vorteil.

C. Es wird eine Reduzierung der Toxizität und bestimmter biologischer Nebenwirkungen der Einzelkomponenten beobachtet.

D. Mit einigen Kombinationspräparaten kann nicht nur eine Addition der Wirkung der Einzelsubstanzen sondern sogar eine Potenzierung (Synergismus) erreicht werden.

E. Ob es durch die Kombination von Substanzen mit verschiedenen Angriffspunkten zu einer verzögerten Resistenzentwicklung kommt, werden spätere Untersuchungen zeigen.

Über die Kombination Sulfamethoxazol/Trimetoprim (SXT) und Sulfadiazin/Nitrofurantoin liegen zahlreiche Veröffentlichungen vor. (ZECHNER, 1970) Nach LENZNER (1972) steht SXT mit seinem breiten bakteriellen Wirkungsspektrum gleich hinter Gentamycin. Auch STILLE und SHAH (1973) bezeichnen es als Therapeutikum der ersten Wahl für die meisten Erreger von Harnwegsinfektionen außer Pseudomonas. RITZERFELD (1973) berichtet über einen Vergleich der beiden obengenannten Kombinationspräparate mit den Einzelkomponenten. Dabei wurden mit beiden Kombinationspräparaten und Nitrofurantoin sehr gute Resultate erzielt. Demgegenüber waren die Ergebnisse der Testung der einzelnen Sulfonamide signifikant ungünstiger. Damit scheint eine gegenseitige antibakterielle Wirkungssteigerung der Komponenten im Sinne eines Synergismus bewiesen. (TITZE, 1972) Nitrofurantoin war lediglich bei der Aerobacter-Klebsiella Gruppe wirksamer als das Kombinationspräparat.

Neben diesen "fixen" Kombinationen, zu denen auch Oxychinolin/Sulfanilamid (Nicene^{R}) gehört, empfehlen WEISSBACH u. Mitarb. (1971) die Kombination von Gentamycin als Basis-Antibiotikum mit anderen Präparaten, so z.B. bei Enterokokken-Infektionen mit Ampicillin, bei Pseudomonas-Infektionen mit Carbenicillin.

Seltener zur Anwendung bei der Therapie von Harnwegsinfektionen kommen je nach Ausfall des Antibiogramms Makrolide, wie Erythromycin und Oleandomycin, Kanamycin, Vancomycin, Colistin, Cycloserin, Novobiocin und Lincomycin.

VII. ANHANG

Wiederholt wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen, Untersuchungen zur aktuellen Resistenzlage durchzuführen. So stellten wir nach Abschluß der vorliegenden Arbeit für das Jahr 1975 erneut die Ergebnisse der Antibiogramme von Urinkeimen in der urologischen Ambulanz der Universitätskliniken Bonn zusammen.

1975 wurden 2864 ambulante Patienten registriert. Insgesamt gelangten 535 Dip slides zur bakteriologischen Untersuchung. Darauf konnten 618 Stämme isoliert werden.

Die neuen Ergebnisse ermöglichen einen Überblick über die Resistenzentwicklung innerhalb von 5 Jahren. Außerdem waren inzwischen neue Präparate in die Gruppe der zu testenden Substanzen aufgenommen worden. So wurden im Jahr 1975 neben den vorher erwähnten Antibiotika die Kombinationspräparate Sulfamethoxazol-Trimethoprim (Bactrim^{R}) und Oxychinolin Sulfanilamid (Nicene^{R}) und das neue Tobramycin routinemäßig getestet.

Die Verteilung der Keime auf die einzelnen Spezies ist aus der Tab. X zu entnehmen. Es zeigt sich eine deutliche Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vergangenen Jahre. Lediglich die Klebsiella-Enterobacter-Gruppe nahm im Vergleich zum Jahr 1973 um etwa 5 % ab. Proteus und Staphylokokken nahmen dafür um je 3,2 % zu. Die Häufigkeit aller anderen Keime schwankt im Vergleich zu den Vorjahren um weniger als 1 %.

Bei der Betrachtung der Resistenzsituation der isolierten Keime fallen zwei Punkte ins Auge. (s. Tab. XI) Einmal ist eine Verbesserung der Resistenzlage gegenüber den "älteren" Präparaten zu beobachten; besonders dann, wenn diese Substanzen auf Grund bekannt hoher Resistenz mit besonderer Zurückhaltung verwandt werden. Zum anderen zeigt sich eine leicht steigende Resistenz gegenüber den neueren Präparaten wie Gentamycin und Polymyxin B. Nur die Enterokokken reagierten empfindlicher auf Gentamycin als in den Vorjahren.

Patienten	2864		
Antibiogramme	535		
gef. Stämme	618	100 %	
E. coli	228	36,9	(37,5)
Klebs. Enterob.	112	18,1	(23,4)
Proteus	95	15,4	(12,2)
Enterokokken	54	8,7	(8,6)
Pseudomonas	57	9,2	(9,4)
Staphyllok.	59	9,5	(6,3)
Streptokokken	3	0,5	(0,5)

Tab. X: Keimverteilung 1975.

(In Klammern Ergebnisse von 1973)

	E. coli		Klebsiella-Enterobacter		Proteus		Enterokokken		Pseudomonas	
Keime gesamt	228		112		95		54		57	
resistent gegen	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Nitrofurantoin	22	9,6 (17,9)	49	43,7 (62,4)	88	92,6 (94,7)	3	5,6 (2,7)	53	93,0 (95,7)
Nalidixinsäure	9	3,9 (5,5)	24	21,4 (30,8)	23	24,4 (13,2)	53	98,1 (89,8)	49	85,0 (90,6)
Chloramphenicol	42	18,4 (23,0)	67	59,8 (70,0)	47	49,5 (47,6)	13	24,1 (20,7)	51	89,5 (95,7)
Carbenicillin	43	18,9 (19,5)	98	87,5 (77,2)	24	25,3 (41,7)	1	1,9 (0,1)	16	28,1 (25,4)
Ampicillin	42	18,4 (35,3)	99	88,3 (80,2)	36	37,9 (52,9)	1	1,9 (0,2)	49	85,0 (92,0)
Cephalotin	28	12,3 (28,4)	47	42,0 (61,6)	33	34,7 (46,0)	7	13,0 (15,4)	52	91,2 (97,1)
Gentamycin	4	1,8 (0,2)	3	2,7 (0)	3	3,2 (4,8)	0	0 (8,0)	8	14,0 (15,9)
Polymyxin B	2	0,9 (0,9)	0	0 (0)	95	100 (57,4)	53	98,1 (69,7)	0	0 (0)
Sulfamethoxazol+ Trimethoprim	76	33,0 -	79	70,5 -	53	55,8 -	25	46,3 -	53	93,0 -
Oxychinolin + Sulfanilamid	9	3,9 -	15	13,3 -	45	47,4 -	26	48,1 -	38	66,7 -
Tobramycin	0	0 -	0	0 -	2	2,1 -	0	0 -	0	0 -

Tab. XI: Resistenzsituation 1975.
(In Klammern die Durchschnittswerte der Jahre 1971, 1972 und 1973 in %).

Eine auffallende Resistenzzunahme von mehr als 10 % zeigte Proteus gegenüber der Nalidixinsäure, die als eines der wichtigsten Therapeutika bei Proteusinfektionen insbesondere im Rahmen der Rezidivprophylaxe von Harnwegsinfektionen gilt.

Die Kombinationspräparate Sulfamethoxazol-Trimethoprim (Bactrim^{R}) und Oxychinolin-Sulfanilamid (Nicene^{R}) scheinen nach unseren Ergebnissen für das Jahr 1975, die in sie gesetzten Erwartungen nicht zu erfüllen. Gegenüber Sulfamethoxazol-Trimethoprim liegt die Resistenzquote für alle Keime bei über 30 %. Oxychinolin-Sulfanilamid zeigt eine befriedigende Wirkung gegenüber E. coli und der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe, während die übrigen Keime zu über 40 % resistent sind. Ausgezeichnete Testergebnisse lieferte Tobramycin. Alle isolierten Keimarten waren zu 100 % empfindlich. Nur bei 2 Proteusstämmen lag eine Resistenz vor.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über Art, Häufigkeit und Resistenzverhalten von pathogenen Urinkeimen, die bei ambulanten Patienten der Urologischen Universitätsklinik Bonn während der Jahre 1971 bis 1975 nachgewiesen wurden, berichtet.

Nach einer kurzen Darlegung von Problemen, die die Therapie von Harnwegsinfektionen mit sich bringt, folgt eine kritische Gegenüberstellung der bakteriologischen Urinuntersuchung vor und nach Einführung der quantitativen Keimbestimmung. Dabei werden die Vorteile des quantitativen Erregernachweises, wie Arbeits- und Zeitersparnis, und seine Bedeutung für die Infektdiagnose hervorgehoben.
Eigene Ergebnisse basieren auf der Auswertung von 2710 Antibiogrammen. Sie geben einen repräsentativen Überblick über die an Harnwegsinfektionen beteiligten Erreger und ihre Empfindlichkeit gegenüber den wichtigsten antibakteriell wirksamen Substanzen. Es ergab sich ein relativ konstantes Spektrum von harntraktpathogenen Erregern in der Berichtszeit. Mit Einführung der quantitativen Keimbestimmung 1972 und der damit verbundenen Sicherung der aktuellen klinischen Keimpathogenität, zeigte sich eine signifikante Abnahme der Enterokokkenbefunde zugunsten der Enterobacteriaceae.
Eine Resistenzzunahme gegenüber häufig und schon seit langem angewandten Wirkstoffen hat sich bei fast allen Keimen, wenn auch in unterschiedlichem Maß, bemerkbar gemacht. Selten während der Berichtszeit angewandte Wirkstoffe, wie die Tetracycline, zeigen hohe - aber rückläufige Resistenzquoten.
Unter den getesteten Substanzen fiel Gentamycin mit einer nahezu unverändert hohen Wirksamkeit auf. Gerade die Problemkeime Pseudomonas und Enterobacter zeigen gegenüber Gentamycin nur eine geringe Tendenz zur Resistenzentwicklung. Ähnlich günstige Ergebnisse lieferte die Testung von Polymyxin B bei harntraktpathogenen Keimen außer Proteus und Enterokokken. Für die Therapie von Proteusinfektionen

ist neben Gentamycin die Nalidixinsäure von besonderem Interesse, jedoch zeigt sich auch hier eine gewisse, wenn auch geringe Resistenzzunahme.
Die im Untersuchungszeitraum getesteten Kombinationspräparate lieferten weit ungünstigere Ergebnisse.

Die Auswertung der Antibiogramme läßt erkennen, daß man bei ungezielter Anwendung eines Antibiotikums, und sei es das zur Zeit wirksamste, nicht mit ausreichender Sicherheit eine Wirkung auf den jeweiligen Erreger erwarten darf. Diese Tatsache unterstreicht die Notwendigkeit von Erregeridentifizierung und Resistenzbestimmung vor und während der Therapie von Harnwegsinfektionen.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Adams, E. — Bewertung von Urinbefunden (Bakteriurie und Leukozyturie) bei Anwendung von verschiedenen Untersuchungsmethoden in der Urologie (1972)

Albrecht, K.F. — Katheter und Spülbehandlung in der Urologie Medical Tribune 11 (1974) (10 - 15)

Alken, C.E. — Leitfaden der Urologie 5. Aufl. Thieme Stuttgart (1970)

Bauer, A.W. — Drug Resistance of urinary tract pathogens cultured from ambulator patients in the community in 1969 The Journal of Urology 106 (1971), 750-6

Berchthold, P. — Die Bedeutung der Blasenpunktion für die Diagnostik des Harnweginfekts aus Losse Kienitz, Pyelonephritis III (1972), 277 ff.

Berning, H. — Klinik der akuten und chronischen Pyelonephritis Ärztl. Praxis 24 (1972), 4260-64

Biechteler, W. Haas, F. — Die Objektträgerkultur- eine einfache Methode zur Bestimmung der Harnkeimzahl MMW 112 (1970), 883-87

Biechteler, W. Titze, W. Liebermeister, W. — Glucoseverbrauchstest zum Nachweis einer Bakteriurie Ärztl. Praxis 24 (1972), 4258-60

Bischoff, P. — Resistenzprüfung von Antibiotika unter besonderer Berücksichtigung des Gentamycin
Münchner Med. Woche 10 (1971), 353-57

Botzenhart, K.
Thofern, E. — Moderne Krankenhaushygiene
Fortschr. d. Medizin 88 (1970), 198-242

Brachmann, W. — Urologische Probleme im Rahmen der Pyelonephritis
Ärztl. Praxis 24 (1972), 4581-84

Brandis, H. — Die experimentelle Übertragung von Arzneimittelresistenz unter Bakterienstämmen
Klinische Wochenschrift 43 (1965), 5-9

Breitfellner, G. — Zur optimalen und effektiven Auswertung bakteriologischer Harnbefunde
Urologe 9 (1970), 87

Aufgewertete bakteriologische Harndiagnose
Wiener medizinische Wochenschrift 122 (1972), 100 - 103

Bressel, M. — Urologische Diagnostik bei Harnwegsinfektionen
Therapiew. 23 (1973), 1961

Breunung, M.
Breunung, M. M. — Kriterien der Keimzahlbestimmung im Urin
Zentralblatt Bakteriologie 216 (1971), 239-54

Briedigkeit, H.
Precht, K.
Krause, G.
Scholz, D.
Erfahrungen bei der Behandlung der chronischen Pyelonephritis mit Carbenicillin (Pyopen)
Deutsche Gesundheitsw. 27 (1972), 2271-74

Brühl, P.
Steinmetz, U.
Zur Frage der quantitativ kulturellen Keimdiagnostik im Urin bei unspezifischer Harnwegentzündung
Med. Klinik 59 (1964), 299-302

Brühl, P.
Ein einfaches Verfahren zur Darstellung und Konservierung quantitativer Keimkulturen bei Bakteriurie
Das Ärztl. Laboratorium 11 (1965), 243-248

Brühl, P.
Müller Marienburg H. W. L.
Sökeland, J.
Beurteilung von Harnbefunden in der urologischen Diagnostik
Leukozyturie, Hämaturie, Bakteriurie
Münchner Med. Woschenschr. 109 (1967), 1448-54

Brühl, P.
Tunn, H. W.
Immunolog. Aspekte der Pyelonephritis - die Bedeutung der unspez. Infektionsresistenz und der Immunologie
Urologe 6 (1967), 37-40

Brühl, P.
Straube, W.
Bressel, M.
Problem-Diagnose Harnweginfekt
Urologe 8 (1969), 333

Brühl, P.
Methoden der Urinentnahme
Probleme des Katheterismus
Diagnostik 3 (1970), 119-21

Brühl, P.
Adams, C.
Straube, W.
Ergebnisse und Erfahrungen beim Nachweis der Bakteriurie mit Uricult
Urologe 10 (1971), 14-17

Brühl, P.
Zur Ätiologie und Epidemiologie der Pyelonephritis
Hippokrates 42 (1971), 69-84

Treatment of Therapy-Resistant Proteus Strains in Obstructive Chronic Pyelonephritis
Advances in Antimicrobia and Antineoplastic Chemotherapy, Proceedings of the VII. International Congress of Chemotherapy Prague, 1971

Erste Erfahrungen mit Minocyclin bei der Chemotherapie von Harnwegsinfektionen
Minocyclin Symposion Bad Reichenhall, Juli 1971

Zur Keimzahlbestimmung im Urin mittels Eintauchtest - Anfragen aus der Praxis
Der Urologe B 12 (1972),

Zur Keimzahlbestimmung im Urin mittels Eintauchtest (Uricult^{R} u. a.)
Der Urologe Ausg. B 12 (1972), 116-118

Brühl, P.
Weißbach, L.
Experimentelle Untersuchungen zur Keimkorrelation zwischen Blasenurin und Periurethral- bzw. Vaginalsekret bei Harnwegsinfektionen
Urologia Internationalis 28 (1973), 332-37

Brühl, P.
Experimentelle Untersuchungen zur übertragbaren episomalen Resistenz gegen Chemotherapeutika in der Urologie
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 25. Tagung vom 17.-22. Oktober 1973 in Aachen

Brühl, P.
Gundlach, G.
Wintjes, K.
Eichner, W.
Bastian, P.
Neue Untersuchungen zur Pharmakokinetik der Nalidixinsäure
Arzneimittel-Forschung (1973), 1311-1313

Brühl, P.
Der neueste Stand der Diagnostik und Therapie der chron. Pyelonephritis
Boehringer Mannheim (1974)

Bakterioskopische Befunde bei Harnwegsinfektionen
Deutsches Ärzteblatt - Ärztliche Mitteilungen 63 (1966), 557-564

Brühl, P.
Gundlach, G.
Bastian, P.
Schellenberg, W.
Experimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Sulfadiazin-Nitrofurantoin bei normaler Nierenfunktion
International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology (1973), 69-84

Brühl, P.
Aktuelle Hospitalismusprobleme in der Urologie
Zbl. Bakt. Hyg. (1974)

Caselitz, F.H.
Freitag, V.
Kreitz, T.
Rheinwald, E.
Anaerobe Bakterien im Urin bei Harnwegsinfektionen
Münchn. Med. Wschr. 112 (1970), 1940-42

Deptalla, G.
Münter, W.
Naumann, G.
Vergleichende Untersuchungen über Schnellverfahren zur Erfassung einer signifikanten Bakteriurie
Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967) 2392-94

Dimmling, Th.
Bakteriologische Aspekte der Pyelonephritis
Fortschritte der Medizin 88 (1970), 844-46

Resistenzsituation nierenpathogener Keime gegen Harnwegschemotherapeutika
Diagnostik 4 (1970), 509-10

Frohmüller, H.
Die Pyelonephritis aus der Sicht der Urologen
Münchener Med. Wschr. 110 (1968), 2249-57

Fuchs, T.
Gutensohn, G.
Gezielte antibakterielle Therapie der chron. Pyelonephritis und deren derzeitige bakteriologische Grundlagen
Die Med. Welt 13 (1965), 2445

Wert und Grenzen des Nitrit-Tests bei der Diagnostik einer Pyelonephritis
Dtsch. Med. J. 18 (1967), 343

Vergleichende Untersuchungen über den Wert des Uricult^{R}-Verfahrens bei der Diagnostik von Harnwegsinfektionen

Die Med. Welt 18 (1971)

Fuchs, T. — Pyelonephritis-Diagnostik und -Therapie
Boehringer, Mannheim (1969)

Gayer, J., Wundt, W. Haug, H.-U. — Die Resistenzentwicklung häufiger Erreger von Harnwegsinfektionen gegen Antibiotika und Chemotherapeutika von 1956 - 65
Die Med. Welt 17 (1966), 617-23

Gayer, J. — Die Therapie der chron. Pyelonephritis
Ärztl. Praxis 20 (1968), 5141-61

Gloor, F. — Pathologische Anatomie der Pyelonephritis
aus Losse, Kienitz (1966) Pyelonephritis III

O'Grady, F. Brumfitt, W. — Urinary Tract Infection -
Proceedings of the First National Symposium held in London, April 1968
London-Oxford University Press 1968

Grothuesmann, H.G. — Aktuelle Fragen der Chemotherapie bakterieller Urogenital-Infektionen
Therapie der Gegenwart 103 (1964), 455-62

Guttmann, D. Naylor, G.R.E. — An Aid to Quantitative Urine Culture in General Practice
Brit. Med. J. 3 (1967), 343-45

Hallmann, L.
Burkhardt, F.
Bakteriologie und Serologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1974) 4. Aufl.

Henze, B.
Bakteriologische Urindiagnostik
Vergleich zwischen grobquantitativer Aussage und Keimzählung
Der Urologe 8 (1969), 10-12

Hillebrand, I.
Grundlagen moderner antibakterieller Therapie
Therapiewoche 25 (1973), 2193

Hirsch, H. A.
Asymptomatische Bakteriurie
aus Losse, Kienitz (1966) Pyelonephritis III

Hirsch, H. A.
Decker, K.
Besondere Aspekte der Hanrwegsinfektionen in der Gynäkologie
Therapiewoche 25 (1973), 2001-9

Hitzenberger, G.
Pichler, H.
Spitzy, K. -H.
Erregerwechsel bei der Behandlung der chron. Pyelonephritis
Erste Ergebnisse der Computerauswertung der Markierungsbelege aus der Pyelonephritis-Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
Arzneimittel-Forschung 21 (1971), 319-20

Hussels, H.
Die Auswertung der Antibiotikatestung im Laboratorium
Das Med. Laboratorium 24 (1971), 113-21

Jones, D. M.,
Brocklehurst, J. C.
Bacteriuria of elderly women in hospital
Lancet 2 (1972), 977

Kass, E. H. Chemotherapeutics and antibiotic drugs in the management of infections of urinary tract.
Amer. J. Med. 18 (1955), 761

Asymptomatic infections of the urinary tract
Trans. Assoc. Americ. Physic. 69 (1956), 56

Bacteriuria and pyelonephritis in pregnancy
Arch. intern. Med. 105 (1960), 194

The Role of Asymptomatic Bacteriuria
aus Quinn, E. L. und Kass, E. H. Biology of Pyelonephritis
Little, Brown and Co., Boston 1960

Progress in Pyelonephritis
Davis Co., Philadelphia 1965

Kienitz, M. Der Wert serologischer Urinuntersuchungen für Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Harnwegsinfektionen des Kindes
Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970), 1155

Kleinschmidt, H. Zur Bakteriologie des Harns beim Säugling
Jb. Kinderheilkunde 94 (1921), 77

Klingeberg, H. Klinische Erfahrungen mit Uricult - ein Vergleich
Münchn. Med. Wschr. 114 (1972), 2085

Kofler, K. Untersuchung zur in vitro-Sensibilität von Erregern chronischer Harnwegsinfektionen gegen Gentamycin
Med. Welt 21 (1970), 1329-30

Kraus, R. in A.v. Frisch und O. Zuckerhandl - Handbuch der Urologie
Höldner Wien 1904

Kunz, H. Wien. klin. Wschr. 69 (1957) 941

Laubinger, G. Das klin. Bild der chron. Pyelonephritis
Therapiewoche 19 (1969), 1119

Die medikamentöse Behandlung der chron. Pyelonephritis
Therapiewoche 25 (1969), 1142-4

Lebek, G. Neue Aspekte der Antibiotikaresistenz menschlicher Krankheitserreger
Schweiz. Med. Wschr. - Journal Suisse de Médicine 99 (1969), 397-404

Zur Standardisierung der Resistenzbestimmung bakterieller Mikroorganismen gegen Antibiotika und Chemotherapeutika
Schweiz. Med. Wschr. 100 (1970), 1342-4

Lenzner, A. Empfindlichkeitstestung von antibakterieller Therapie bei Harnwegsinfektionen
Ärztl. Praxis 24 (1972), 1463-67

Linzenmeier, G. Resistenzbestimmung und antibakterielle Chemotherapie
Ärztl. Mitteilungen 80 (1963), 968-72

Auswahl von Chemotherapeutika zur Resistenzbestimmung schnell wachsender Bakterien (Minimalforderungen)
in Zusammenarbeit der Professoren Linzenmeier, Naumann, Ritzerfeld, Knothe

Lodenkämper, H. Voraussetzung und Bedeutung der bakteriologischen Untersuchungen bei der Pyelonephritis
Therapiewoche 19 (1969), 1101

Bakteriologische Untersuchungen
Therapiewoche 19 (1969), 1101

Löw, H.
Wessels, G.
Oberwittler, W. Die Mittelstrahluringewinnung für die bakteriologische Diagnostik als Routinemethode in der ambulanten Praxis
Med. W. 23 (1972), 1781-2

Losse, H.,
Kienitz, M. Die Pyelonephritis
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972, S. 33 ff.

Lüders, D. Bakteriologische Diagnostik
aus Losse, Kienitz Die Pyelonephritis (1972)

Lutzeyer, W. Katheter und Spülbehandlung in der Urologie
Medical Tribune 11 (1974), 10-15

Marberger, H. — Katheter und Spülbehandlung in der Urologie
Medical Tribune 11 (1974), 10-15

Mai, K.
Naumann, P. — Bakteriologische Grundlagen der Pyelonephritis-therapie
Therapiewoche 25 (1969), 1139-41

Metz, H. — Zur Bakteriologie, Therapie und Pathogenese nicht gonorrhoischer Harnwegsinfektionen
Münchn. Med. Wschr. 105 (1963), 457

McMillan, S.A. — Bacteriuria of elderly Women in Hospital - Occurrence and Drug Resistance

Müller-Plettenberg, D. — Therapeutische Prinzipien in der Urologie
24. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Hannover
Ärztl. Praxis 25 (1973), 108

Müller, J.
Šturik, J.
Kutálek, E. — Zur Frage der langfristigen Therapie chronischer Pyelonephritiden
Zeitschr. f. Urologie 57 (1964), H. 12

Naumann, G.
Werbs, Ch. — Der Einsatz von agarbeschichteten Objektträgern zur bakteriologischen Urindiagnostik
Deutsches Gesundheitswesen 25 (1970), 2197-2200

Naumann, P. — (Anfragen aus der Praxis)
Zur Keimzahlbestimmung im Urin mittels Eintauchtest (Uricult^{R} u.a.)
Der Urologe Ausg. B 12 (1972), 116-18

Naumann, G.
Fanger, K.
Kunkel, M.
Die Bedeutung der infektiösen Mehrfachresistenz bei Pyelonephritiserregern
Zeitschr. f. die gesamte inn. Medizin 27 (1972), 18-21

Naumann, P.
Hubmann, R.
Sinn und Unsinn der Antibiotikabehandlung
Der Urologe A 11 (1972), 8-12

Oehme, J.
Zur Therapie und Prognose der Harnwegsentzündung im Kindesalter
Med. Welt 18 (1967), 1229-33

Ortel, S.
Zum gegenwärtigen Stand der Standardisierung von Resistenzbestimmungen von Krankheitserregern gegenüber Antibiotika und Sulfonamiden in der DDR
Deutsches Gesundheitsw. 27 (1972), 1530-34

Ott, J. L., Ph. D.
Short, L. J., B. S.
Holmes, D. H., M. S.
In vitro and in vivo methodology for detecting and evaluating inhibitors of transfer of resistance factors
Annals of the New York Academy of Sciences 182 (1971) 312-21

Otte, H.-J.
Leitfaden der Medizinischen Mikrobiologie
Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 1967

Peter, H.
Ergebnisse von bakteriologischen Resistenzprüfungen in den Jahren 1953-58
Die Med. Welt 20 (1960), 1100-03

Prát, V.
Die Infektionswege
aus Losse, Kienitz Die Pyelonephritis, 1972

Prát, V.
Koničková, L.
Ritzerfeld, R.
Chronische Pyelonephritis
Therapiewoche 20 (1970), 1845-56

Prát, V.
Präventivmedizin - Aspekte der Pyelonephritis
Therapiewoche 23 (1973), 2027-31

Richmond, M. H.
Folgeerscheinungen der Antibiotika-Anwendung
"What goes up must come down"
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 470-78

Rinsche, K. G.
Die Bedeutung der Keimzahlbestimmung in der Urologie
Der Urologe 11 (1972), 12

Ritzerfeld, W.
Resistenzsituation der Erreger von Hanrwegsinfektionen im Jahre 1971
Dtsch. Mediz. Journal 23 (1972), 253-58

Bakteriologische Grundlagen zur Diagnostik und Therapie von Harnwegsinfektionen
Therapiewoche 23 (1973), 1985-94

Rohwedder, H. -J.
Gördel, G.
Althoff, H.
Wagner, Th.
Erfahrungen mit Ampicillin in der Behandlung der akuten und chronischen Pyelonephritis bei Kindern
Die Med. Welt 18 (1967), 363-66

Rohde, P. A., B. A.
BBL Manual of Products and Laboratory Procedures
Mississanga, Ontario, Canada

Rotter, M.
Wagenbichler, P.
Die kulturelle Keimzählung im Harn
Zentralblatt Bakt. I Abt. Orig. 216 (1971), 350-59

Untersuchung über die Eignung zweier bakterioskopischer Methoden zum Nachweis infektionsanzeigender Keimzahlen

Rutishauser, G.
Katheter und Spülbehandlung in der Urologie
Medical Tribune 11 (1974), 10-13

Rupp, W.
Über die Leukozyten-und Keimausscheidung im Urin gesunder Kinder bei Anwendung quantitativer Methoden
Ärztl. Wschr. 14 (1959), 132-35

Sanford, J. P.
Favour, C. B.
Mao, F. H.
Harrison, J. -H.
Evaluation of the positive urine culture, approach to differentiation of significant bacteria from contaminants
Amer. J. Med. 20 (1956),88

Schaal, K. P.
Ostermann-Myrau, M.
Vergleichende Untersuchungen verschiedener Verfahren zur quantitativen bakteriologischen Urindiagnostik
Zeitschr. für Urologie 64 (1971), 919-28

Schmid, W.
Erreger von Harnwegsinfekten und deren Empfindlichkeit gegen Antibiotika und Chemotherapeutika
Die Med. Welt (1966), 1231-39

Schmid, J.
Pletscher, E.
Uricult, ein einfaches Verfahren zur Keimzahlbestimmung im Urin
Med. Lab. 23 (1970), 254-56

Schneeweiss, B.
Gudowski, G.
Experimentelle Studien zur Vereinfachung des quantitativen Nachweises einer Bakteriurie - Ein Beitrag zu Pyelonephritis-Siebtesten
Deutsches Gesundheitsw. 24 (1969), 27-31

Seeliger, H. P. R.
Döll, W.
Bakteriologische Diagnostik von Infekten der ableitenden Harnwege
Der Landarzt 48 (1972), 475-78

Simon, C.
Stille, W.
Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis
F. K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1970

Simon, C.
Zur Klinik und Therapie der Pyelonephritis im Kindesalter
Therapiewoche 23 (1973), 1994

Sommerkamp, H.
Katheter und Spülbehandlung in der Urologie
Medical Tribune 11 (1974), 11-15

Stille, W.
Shah, P. M.
Zur antibakteriellen Chemotherapie der nicht-obstruktiven Zystopyelonephritis
Therapiewoche 23 (1973), 2020-27

Straube, W.
Brühl, P.
Über Antibiotikaresistenz
Die Bedeutung der Mehrfachresistenz bei Harnwegsinfektionen
Münchner Medizinische Wochenschrift 27 (1967), 1473-78

Thiele, K. G.
Äthiologie und Pathogenese der chron. Pyelonephritis
Therapiewoche 19, 1096-1101

Titze, W. — Resistenzlage harntraktpathogener Keime
Ärztl. Praxis 24 (1972), 1747

Thölen, H. — Therapie chronisch bakterieller Nephritiden
Schweiz. med. Wschr. 92 (1962), 1226-31

Treu, H. A. — Erfahrungen mit einer zurückhaltenden Antibiotikatherapie
Therapiewoche 19 (1969), 1101

Truss, F. — Bakteriologisches Untersuchungsergebnis und Antibiotikatherapie bei vermuteten Harnwegsinfektionen
Med. Welt 17 (1970), 779-82

Waldvogel, F. — Acquisitions récentes dans le domaine des antibiotiques
Schweiz. med. Wschr. 102 (1972), 256-59

Walter, Heilmeyer — Antibiotika-Fibel
Thieme Verlag Stuttgart, 3. Aufl. 1969

Watanabe, T. — Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria
Bact. Rev. 27 (1963), 87

Weißbach, L. — Pyelonephritis Behandlung mit Gentamycin - Cephalotin

Weißbach, L. Tümmers, H. Ritzerfeld, W. — Pyelonephritis Behandlung mit Gentamycin - Cephalotin
MMWschr. 113 (1971), 265-69

Welsch, M. — Die bakteriologischen Untersuchungen und die Resistenzprüfungen gegen Antibiotika
Thieme Verlag 1960

Werner, H. — Medizinische Mikrobiologie und Chemotherapie
Deutscher Ärzte-Verlag GmbH 1972

Wichmann, G.
Assmus, P. — Die Bakteriurie aus der Sicht des Bakteriologen
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 1947

Wiesmann — Medizinische Mikrobiologie
Thieme Verlag 1974, 3. Aufl.

Wintjes, K.-P. — Serum- und Unrinkonzentrationen der Nalidixinsäure und ihrer Metabolite bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion
Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde, Bonn 1973

Zangger, J. — Bakterienstabilität in vitro und klinisch-therapeutische Konsequenz
W. Kl. Wschr. 83 (1971), 37-42

Zapp, E.
Jung, B. — Untersuchungen zur cytologischen und bakteriologischen Harndiagnostik im Kindesalter
Med. Monatsschr. 8 (1963), 485

Zechner, E. — Vergleichende Resistenzbestimmungen von Harnkeimen auf verschiedenen Medien unter besonderer Berücksichtigung von Bactrim^{R} Roche

Zillmer, H. Ergebnisse der Resistenzbestimmung häufiger Erreger von Harnwegsinfekten
Med. Welt (1965), 849-50

Zollinger, H.U. Pathologische Anatomie
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1971)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter Brühl für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. Chr. Krasemann danke ich für die Einführung in die Methoden der bakteriologischen Untersuchung.

LEBENSLAUF

Am 26. Oktober 1951 wurde ich als Tochter des Taubstummenoberlehrers Josef Ant und seiner Frau Elisabeth, geb. Schmitz, in Weißenthurm/Rh. geboren.

Nach 4jährigem Besuch der Volksschule wechselte ich Ostern 1962 auf das Staatlich Neusprachliche Mädchengymnasium in Andernach über. Dort bestand ich am 3. Juni 1970 das Abitur.

Zum Wintersemester desselben Jahres immatrikulierte ich mich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn zum Studium der Zahnmedizin. Hier legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung am 23. Juli 1971 und die zahnärztliche Vorprüfung am 26. März 1973 ab. Am 12. Dezember 1975 bestand ich das Staatsexamen.